

Année 1931

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

Joua ISRAELI

Né le 5 Mai 1906, à Kletzk

Sur un nouveau type de Syndrome pruriglandulaire à participation hépatique

Travail fait dans le Service de M. le Professeur VILLARET à l'hôpital Necker

Président : M. le Professeur VILLARET

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Année 1931

THÈSE

N^o

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

Joua ISRAELI

Né le 5 Mai 1906, à Kletzk

Sur un nouveau type de
Syndrome pruriglandulaire
à participation hépatique

Travail fait dans le Service de M. le Professeur VILLARET à l'hôpital Necker

Président : M. le Professeur VILLARET

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BALTHAZARD.
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale	GREGOIRE
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	CARNOT
	BEZANÇON
	ACHARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARCEL LABBE
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
Clinique de la Tuberculose	TEISSIER
	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET
	CUNEO
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	VAQUEZ
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILÉAU
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Professeur sans chaire	SERGEANT
	MAUCLAIRE

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.	de GAUDARD d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
AUBERTIN	Pathologie médicale.	DOGNON	Physique.
BENARD	Pathologie médicale.	DONZELOT	Pathologie médicale.
BROcq	Pathologie chirurgicale.	ÉCALLE	Obstétrique.
BRULE	Pathologie médicale.	FEY	Urologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	GARNIER	Pathologie expérimentale
CATHALA	Pathologie chirurgicale.	GASTINEL	Bactériologie.
CHABROL	Pathologie médicale.	GATELLIER	Pathologie chirurgicale
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
		HAZARD	Pharmacologie.



MM.

HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.....	Anatomie.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBE HENRI.....	Chimie biologique.
LAROCHE.....	Parasitologie.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.....	Neuro-psychiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MILLOT.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.

MM.

MULON.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique
OLIVIER.....	Anatomie
PIEDELIEVRE.....	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SEZARY.....	Dermatologie et syphi- lographie.
VALLERY-RADOT.....	
(Pasteur).....	Pathologie médicale.
VADESCAL.....	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE.....	Parasitologie
RETIERER.....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI.....	Clinique médicale.
CHIRAY.....	— —
DEBRE.....	— —
DUVOIR.....	— —
FISSINGER.....	— —
LAIGNEL-LAVASTINE.....	— —
BASSET.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	— —

MM.

HEITZ-BOYER.....	—	—
MATHIEU.....	—	—
MOCQUOT.....	—	—
PROUST.....	—	—
SCHWARTZ.....	—	—
LE LORIER.....	—	—
LEVY-SOLAL.....	Clinique obstétricale.	—
METZGER.....	—	—

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, Professeur sans
chaire.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
l'adulte pour les accidentés du travail, les
mutilés de guerre et les infirmes adultes.

FREY.....
CHAILLEY-BERT.....
LEDOUX-LEBARD.....
WEILL-HALLE.....

Stomatologie.
Education physique.
Radiologie clinique.
Puericulture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Faible hommage de reconnaissance et
d'attachement filial.

A MES FRERES ET A MES SOEURS

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. VILLARET,

*Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'honneur*

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a fait le grand honneur de
la présider.

Témoignage d'admiration et de pro-
fonde reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

Malgré le grand nombre de travaux parus au cours de notre siècle, sur la question si importante des syndromes pluriglandulaires, il nous est impossible de dire cependant que cette question soit complètement élucidée.

Si, à l'heure actuelle, la pathologie endocrinienne comporte de multiples descriptions des manifestations polyglandulaires, la pratique courante nous donne pourtant chaque jour la preuve de l'existence de nouvelles variantes et de nouvelles combinaisons des diverses perturbations glandulaires. Certes leur intérêt est grand, car ici il ne s'agit pas d'une simple coïncidence de plusieurs maladies apparues chez un même sujet, mais bien d'une réelle dépendance entre les états morbides, de telle sorte que l'apparition de l'un appelle la venue des autres.

Les observations nous confirment de plus en plus la véracité de l'hypothèse que la viciation glandulaire pure n'existe que très rarement. Presque toujours elle se trouve associée à d'autres viciations et la seule difficulté consiste dans leur mise en évidence. En effet, les symptômes par lesquels se manifestent certaines perturbations endocriniennes sont souvent si frustes que, cliniquement, la

preuve de leur existence est complètement impossible et elle ne peut être apportée que par de minutieuses recherches anatomiques.

Quoi qu'il en soit, les descriptions des viciations glandulaires simultanées ont été faites par de multiples auteurs et, actuellement, nous en connaissons un très grand nombre. Ce qui nous a amené à entreprendre ce travail, c'est la constatation d'une nouvelle variété qu'il sera, croyons-nous, intéressant d'inscrire sur la liste déjà longue des syndromes pluriglandulaires.

Nous devons avouer que ce n'est pas sans une certaine appréhension que nous avons abordé notre sujet. Notre crainte d'ailleurs, n'a été qu'en augmentant au fur et à mesure que nous nous sommes plongés davantage dans l'étude approfondie de la pathologie glandulaire. Plus nous pensions avancer dans nos investigations, plus nombreuses étaient les obscurités qui apparaissaient, plus nombreuses les théories qui demandaient leurs preuves et qui compliquaient nos conclusions. Primitivement, nous avions eu l'idée de faire — avant d'aborder ce sujet — une révision générale des syndromes pluriglandulaires ; mais nous avons renoncé à ce projet devant l'importance d'un tel travail qui mérite d'être traité séparément. Nous nous sommes donc bornés à une seule étude clinique et autant que possible pathogénique du syndrome pluriglandulaire à participation hépatique. Bien entendu, en cours de route, pour mieux comprendre le sujet, nous allons effleurer, assez superficiellement d'ailleurs, la corrélation interglandulaire et surtout la physiologie du foie. Nous parlerons également du syn-

drome que GILBERT et FOURNIER ont décrit sous le nom de nanisme biliaire et nous indiquerons le rôle du foie et celui des autres glandes endocrines dans le trouble du développement de l'individu qui s'observe au cours de ce syndrome. A l'appui de notre travail, nous citerons à la fin deux observations du service de M. le Professeur VILLARET et de plus quelques autres observations plus anciennes que nous avons pu trouver et qui répondent plus ou moins complètement au syndrome que nous décrivons.

Nous serions heureux si notre thèse pouvait être jugée de quelque utilité et nous tenons à exprimer ici toute notre reconnaissance à M. le Professeur VILLARET qui nous a inspiré son sujet, qui nous a guidé de ses précieux conseils et qui nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Nous remercions également M. le Docteur BIRN et M. le Docteur BESANÇON, chefs de clinique, qui nous ont si complaisamment conseillé au cours de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

Synergie glandulaire

La connaissance de la nature des glandes à sécrétion interne permettait de supposer que la corrélation qui existe entre elles est générale. Il en fallait toutefois trouver des preuves cliniques ou expérimentales solides et éclaircir exactement quelles sont les glandes qui sont liées entre elles, quel est le mécanisme de cette liaison et en quoi se manifeste leur dépendance.

Nombre de physiologistes se sont occupés de la mise en lumière de ces points en étudiant séparément l'influence de l'ablation d'un organe sur tous les autres. De plus, les observations cliniques en donnant sur un même malade l'association des symptômes appartenant à des séries glandulaires différentes apportaient une large contribution à cette étude.

Nous allons passer rapidement en revue les relations qui existent entre les différentes glandes. La quantité innombrable de travaux parus sur ce sujet, dont certains d'ailleurs sont encore discutables, nous interdira évidemment de les insérer tous. Nous n'exposerons que

les faits déjà adoptés et qu'on peut, à l'heure actuelle, considérer comme définitivement acquis.

I. — SYNERGIE FONCTIONNELLE DE LA SURRENALE AVEC :

a) *La thyroïde.* — Le retentissement de l'insuffisance surrénalienne sur la thyroïde a été invoquée depuis longtemps, bien que certains auteurs croient à l'indépendance de ces glandes. Les observations cliniques révèlent dans de nombreux cas une procession nette d'une maladie d'ADDISON qui, à la longue, a été compliquée par l'apparition des symptômes de série basedowienne, tels sont les cas rapportés par RAMOND et FRANÇOIS et par ETIENNE et RICHARD. La netteté des signes appartenant à l'une et l'autre série glandulaire n'est pas égale. Presque toujours les symptômes d'une des glandes dominent le tableau clinique. Ainsi dans certaines observations le syndrome surrénalien apparaissait avec toute netteté, tandis que le basedowisme était fruste. Dans d'autres cas, les troubles thyroïdiens prédominaient, l'addisonisme occupant une place secondaire. Dans ces cas souvent le traitement thyroïdien en agissant favorablement sur la maladie de BASEDOW, améliorait en même temps les troubles surrénaux.

L'influence de la surrénalectomie sur la thyroïde a été contestée par BIEDL et PENDE, tandis que BROWN SEQUARD, BOINET, ont constaté l'hypertrophie de cette glande. Les travaux plus récents tranchent la question en faveur de l'existence de corrélation entre ces deux glandes. Ainsi TOKUMITSU, après la destruction progressive de la zone

corticale de la surrénale constate suivant l'intensité des lésions l'apparition soit d'un goître parenchymateux, soit d'un goître colloïde. KWANJI TSUJI en faisant subir aux animaux d'expérience une surrénalectomie double, a noté des modifications importantes au niveau du corps thyroïde.

Histologiquement, les lésions étaient analogues à celles qu'on trouve chez les malades atteints d'une maladie de BASEDOW.

b) *Avec le thymus et les organes lymphoïdes.* — BENONITI et PANCINI ont constaté dans la maladie d'ADDISON simultanément la reviviscence du thymus, l'hypertrophie de la thyroïde et de la parathyroïde. Un des phénomènes fréquents de l'évolution des syndromes addisoniens sont des réactions marquées du côté des ganglions lymphatiques, des amygdales, de la rate. Il s'agit toujours dans ce cas d'épisodes secondaires dont l'apparition ne modifie en rien l'évolution de la maladie d'ADDISON qui reste un élément prédominant et capital du tableau clinique (LUCIEN, PARISOT et RICHARD).

L'étude du thymus des animaux surrénalectomisés donne des résultats tout à fait convaincants en faveur de l'existence des relations étroites entre les deux glandes. Non seulement l'ablation de la surrénale provoque l'hypertrophie du thymus, mais encore ce dernier est capable de régénérer après la surrénalectomie (MARINE, MOULLEY et BAUMANN).

c) *Avec l'hypophyse.* — L'hypophyse semble être profondément touchée par les effets de l'ablation des cap-

sules surrénales. TOKUMITSU au cours de ses expériences a trouvé que les cellules de l'hypophyse se multiplient et deviennent sombres à la suite des lésions provoquées dans la surrénale surtout dans la partie corticale. L'intensité des lésions notées dans l'hypophyse est plus ou moins proportionnelle aux altérations surrénales. D'ailleurs, l'hypertrophie de l'hypophyse au cours des affections surrénales a été trouvée chez l'homme par OPPENHEIM et LOEPER, PENSINI et BENVENUTI, DELLILE.

d) *Avec les glandes génitales.* — Les troubles des fonctions génitales sont fréquents au cours de la maladie d'ADDISON tant chez la femme que chez l'homme.

Chez la femme, l'aménorrhée est fréquente. Chez les sujets jeunes, l'absence ou le retard de la puberté a été signalé. On a décrit des altérations atrophiques marquées et fréquentes des ovaires. La grossesse est rare au cours de la maladie d'ADDISON ; lorsque elle se produit, on a noté l'avortement et la mort de la mère à la suite d'une aggravation rapide de la maladie.

Chez l'homme, les lésions de la surrénale s'accompagnent fréquemment d'un retentissement marqué sur la glande génitale ; l'impuissance a été remarquée par MAROWSKY, BRUNO, FLEINER et BITTORF.

e) *Avec le pancréas.* — MAYER, en 1908, après avoir provoqué le diabète par ablation du pancréas, a fait subir aux animaux d'expériences la surrénalectomie. Chez les animaux rendus ainsi diabétiques, il a vu que leur maladie a été favorablement influencée par l'effet de la surrénalectomie. PEMBERTON et SWEET ont constaté que la

surrénalectomie détermine un écoulement du suc pancréatique que peut arrêter une injection d'adrénaline. HÉDON a noté chez un chien soumis à la double ablation du pancréas et des surrénales, que la glycosurie et la glycémie font défaut, mais si on prend soin de laisser une partie des surrénales en place, la glycosurie et la glycémie apparaissent.

II. — SYNERGIE FONCTIONNELLE DE LA THYROÏDE

En passant en revue toutes les glandes endocrines après l'opération de thyroïdectomie, on voit que presque toutes réagissent d'une façon ou d'une autre à cette opération.

a) *Les parathyroïdes.* — L'organe le plus près situé, la parathyroïde semble pourtant peu affecté par l'ablation de son voisin. Quoique GLEY, MOUSSU, BLUMREICH et JACOBUS aient noté l'hypertrophie de la parathyroïde après la thyroïdectomie, il semble que cette réaction n'est pas due au retentissement glandulaire proprement dit, mais simplement à l'ablation partielle du tissu parathyroïdien. Si l'opération a été accompagnée d'un souci minutieux d'éviter toute atteinte des glandes parathyroïdes, celles-ci ne présentent pas d'altération ni anatomiques, ni fonctionnelles.

b) *L'Hypophyse.* — Les relations fonctionnelles entre la thyroïde et l'hypophyse ne laissent pas l'ombre de doute. LUCIEN et PARISOT ont constaté histologiquement des signes très nets de suractivité fonctionnelle de l'hypophyse chez les animaux éthyroïdés, de plus le poids de l'hypo-

physe devient toujours supérieur à celui des animaux témoins. Chez les lapins jeunes, il atteint un poids plus considérable que chez les lapins normaux ayant atteint leur complet développement.

c) *Le Thymus.* — Pour le thymus la question était discutable et les conclusions des auteurs contradictoires jusqu'à l'époque de l'apparition des travaux de LUCIEN et PARISOT. Ces auteurs ont établi que le poids du thymus est constamment inférieur chez les animaux thyroïdectomisés que chez les animaux normaux ; l'involution du thymus se fait, par conséquent, plus rapidement chez les premiers que chez les derniers.

d) *La surrénale.* — GLEY et QUINQUAND, LUCIEN et PARISOT ont constaté une augmentation presque constante des surrénales chez les animaux privés de leur thyroïde.

e) *L'appareil génital.* — Les troubles portant sur l'appareil génital sont très importants et montrent leur profonde atteinte. Ils portent également sur leur développement anatomique et sur leur valeur fonctionnelle. Les testicules restent à l'état infantile, souvent leur migration est incomplète ou ne s'observe pas. L'appétit sexuel est totalement perdu. Les ovaires sont atrophiés et ne peuvent pas contribuer à la fécondation. FRUHNHOLZ et PARISOT ont démontré qu'une sécrétion minime de thyroïde peut rendre possible la fécondation. On ne s'étonne pas par conséquent de voir la grossesse se produire chez les femmes atteintes d'insuffisance thyroïdienne.

f) *L'épiphyse*. — L'épiphyse ne semble pas être influencé par la thyroïdectomie.

III. — SYNERGIE FONCTIONNELLE DES GLANDES PARATHYROIDES

Si les corrélations de la thyroïde et de la surrénale avec les autres glandes paraissent être fort étroites et nombreuses, les corrélations de la parathyroïde sont moins sûres et en tout cas moins démontrées.

L'influence de la parathyroïdectomie sur le *corps thyroïde* n'est pas suffisamment démontrée quoique HALPENNY et THOMPSON croyaient que le tissu thyroïde est capable de subir des modifications dont l'aboutissant sera sa transformation en parathyroïde.

Les modifications dans l'*hypophyse* ont été admises par certains auteurs comme Mlle THOMPSON, OTT et SCOTT, mais CIMORONI a contesté leurs hypothèses et rapporté à la suite de ses études de modifications de l'hypophyse chez les animaux déparathyroïdés, des résultats tout à fait négatifs.

Quant à la relation avec la *surrénale*, la théorie de l'action antagoniste de ces deux glandes a été maintenue par GULKE, FALTA et KOHEN. Les expériences d'EMEDEN, de VON FURTH, de CRETSCHMER ont démontré que pour être détruite dans le sang, l'adrénaline a besoin de la présence du calcium, la suppression du mécanisme régulateur du taux de ce sel favoriserait un état d'hyperadrénalémie. D'autres auteurs comme WERTHEIMER et DUBOIS ont contesté les conclusions des auteurs précédents en

montrant que le degré d'hyperexcitabilité du système nerveux après l'ablation des parathyroïdes ne subit aucun changement après l'ablation consécutive des surrénales.

De même le *thymus* ne paraît subir aucune modification chez les animaux privés de leurs glandes parathyroïdes.

L'existence de synergie entre la parathyroïde et le *pancréas* est admise par beaucoup d'auteurs ; toutefois, leurs théories, dans la plupart des cas, ne s'appuient sur aucune base expérimentale solide.

La production des lésions dégénératives a été observée au *foie* des animaux après la parathyroïdectomie. ROTHIERY et MOREL, après leurs expériences, ont contesté ces résultats.

IV. — SYNERGIE FONCTIONNELLE DE L'HYPOPHYSE

Les corrélations de l'hypophyse sont très nombreuses. Nous avons déjà indiqué les plus importantes avec la surrénale, la thyroïde et la parathyroïde.

La relation avec les *glandes génitales* n'est pas douteuse. Si on étudie les malades atteints de l'insuffisance ou de la suractivité hypophysaire, on voit que le développement de leurs caractères sexuels secondaires et l'activité de leurs organes de reproduction sont modifiés. On a trouvé également qu'au cours des menstruations et de la grossesse, l'hypophyse s'hypertrophie.

Il semble peu douteux qu'il y ait une relation fonctionnelle entre l'hypophyse, les surrénales, le *pancréas* et le *foie*, de telle sorte qu'un désordre dans le fonction-

nement de l'un de ces organes puisse affecter le métabolisme des hydrates de carbone par l'intermédiaire de l'action de cet organe sur les autres. A cette liste nous pouvons ajouter le corps thyroïde, puisque les modifications de sa sécrétion affectent d'une manière encore mal définie le mécanisme qui règle le métabolisme des hydrates de carbone (SCHAFER).

V. — SYNERGIE FONCTIONNELLE DE L'EPIPHYSE

L'influence de l'insuffisance épiphysaire sur le développement des organes génitaux est connue. BIACH et HALLE ont trouvé que l'ablation des organes génitaux produit une atrophie de la glande pinéale chez les animaux mâle et femelle. Les expériences de SORTESCHI à ce sujet sont restées négatives. La question, par conséquent, ne paraît pas être résolue.

VI. — SYNERGIE FONCTIONNELLE DES GLANDES GENITALES

L'ablation des testicules, outre ses effets bien connus sur la morphologie du sujet et les caractères sexuels secondaires, affecte à un degré variable toutes les glandes endocrines. Les surrénales sont frappées surtout dans leur partie corticale.

La thyroïde ne se développe pas.

L'hypophyse et le thymus sont augmentés. Les résultats semblent être différents après la castration chez la femelle, HATAI a trouvé que chez la femelle la castration

diminue le volume des capsules surrénales, tandis que chez le mâle elle les augmente. D'après le même auteur, l'hypophyse est moins hypertrophiée chez la femelle que chez le mâle.

VII. — LES RELATIONS DU FOIE AVEC LES AUTRES GLANDES A SECRETION INTERNE

Les processus morbides qui atteignent le foie — organe si volumineux et à fonctions aussi multiples qu'importantes, — ne peuvent évidemment pas rester sans influence notable sur les autres organes de l'économie. Le foie est en effet, un des organes le plus lié avec les différentes parties de l'organisme et ses troubles se font facilement sentir dans les points les plus éloignés. Certains organes même lui sont si intimement liés que leur atteinte non simultanée avec celle du foie représente presque des raretés cliniques. Mais si l'influence du foie sur les autres organes est fréquente, le phénomène inverse est également bien connu et la gêne fonctionnelle qu'apportent au foie les maladies des autres organes mérite également l'attention.

Nous allons passer ici en revue quelques organes dont la corrélation fonctionnelle avec le foie est la mieux étudiée. Bien entendu, notre description sera aussi succincte que possible et ce n'est que très brièvement que nous allons résumer quelques expériences et quelques faits indiquant la synergie fonctionnelle de ces organes.

a) *Avec la rate.* — La rate, par sa fonction hémolyti-

que, prépare la biligénie hépatique et ses altérations expliquent le développement de certains ictères.

Expérimentalement, la possibilité du retentissement des altérations du foie sur la rate peut être déduite de l'expérience de RIST et RIBADEAU-DUMAS qui en injectant à des animaux du taurocolate de soude ont observé le développement d'une splénomégalie qui semble traduire une réaction défensive contre le poison biliaire ; les lapins immunisés auxquels on extirpe la rate succombent quand on leur injecte une dose de taurocolate que supportent les témoins non splénectomisés.

b) *Avec la surrénale.* — L'injection d'adrénaline active la transformation du glycogène en sucre, provoque l'hyperglycémie et la glycosurie, et, si elle est répétée plusieurs fois de suite fait disparaître le glycogène hépatique. D'une manière générale, l'extirpation des surrénales agit sur toutes les fonctions du foie en diminuant leur capacité fonctionnelle.

c) *Avec la thyroïde.* — L'extrait thyroïdien agit à peu près comme l'adrénaline. Il favorise la glycogénolyse. L'injection prolongée du corps thyroïde provoque l'hyperglycémie et la glycosurie.

d) *Avec les parathyroïdes.* — Après l'extirpation des parathyroïdes, de nombreuses altérations du foie sont notées. On connaît entre autre le fait qu'en faisant ingérer des extraits de foie aux animaux parathyroïdectomisés, on prolonge leur existence.

e) *Avec le tube digestif.* — Les observations cliniques plaident si bien en faveur de l'existence de relation intime entre le foie et le tube digestif que ce fait seul constitue une preuve suffisante.

Inversement, les affections du tube digestif retentissent facilement sur le foie. BUDD, puis HANOT ont appelé l'attention sur la cirrhose dyspeptique qu'on reproduit expérimentalement par l'injection de poisons et surtout d'acides auxquels donnent naissance les putréfactions intestinales.

En prenant en considération les multiples corrélations glandulaires, il est facile de se rendre compte que les altérations qui frappent une des glandes à sécrétion interne se répercutent constamment sur les autres. En clinique, ces perturbations réalisent les syndromes pluri-glandulaires.

CHAPITRE II

Les syndromes pluriglandulaires

Les syndromes pluriglandulaires sont caractérisés par la coexistence chez un sujet de symptômes variés qu'on peut rattacher à une viciation dans le fonctionnement du système des glandes vasculaires sanguines.

L'histoire des syndromes pluriglandulaires est assez récente ; elle ne commence qu'avec le début de notre siècle, car, si les cas cliniques des syndromes glandulaires complexes ont été connus avant, les auteurs qui les observaient, soit n'y voyaient qu'une simple coïncidence, soit tâchaient de les mettre sur le compte d'une seule glande. Ainsi GANDY qui a rapporté deux observations d'une maladie qu'il désigne sous la dénomination d'infantilisme reversif ou tardif de l'adulte, rattache le mécanisme des accidents, notamment l'atrophie génitale à une dysthyroïdie primitive, et, considérant que ses malades ont été atteints d'un myxœdème fruste qui a entraîné la dysorchidie, a été conduit à classer les faits qu'il décrivait dans l'infantilisme par analogie avec l'infantilisme myxœdémateux.

En 1907, CLAUDE et GOUGEROT font une communica-

tion à la Société de Biologie de Paris sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne, en rapportant le cas d'un homme qu'ils ont observé en 1904 et qui présentait une perte complète de tous les caractères sexuels, atrophie testiculaire et des organes génitaux, absence des poils. Les auteurs formulent l'existence d'un syndrome clinique qui emprunte des caractères à la symptomatologie des diverses insuffisances glandulaires. Le caractère propre de ce syndrome, c'est précisément l'association simultanée de ces symptômes traduisant une origine diverse mais se développant sous l'influence d'une même cause qui dans leur cas était la tuberculose.

L'affirmation de CLAUDE et GOUGEROT a permis dûment d'interpréter les cas épars qui ont été apportés jusque là par de nombreux auteurs, elle est devenue également le point de départ, de recherches tant cliniques qu'anatomiques dans le domaine des syndromes pluriglandulaires.

Le mécanisme d'apparition des symptômes qui constituent le syndrome était une question du plus haut intérêt. Toutes les hypothèses ont été possibles, mais comme les plus plausibles et ayant le plus de chances de correspondre à la vérité, apparaissent sous deux modes reconnus par la majorité des auteurs. Ou bien il s'agit d'une lésion primitive d'une glande dont le trouble retentit sur les autres, les vicie dans leur fonctionnement par excès ou par défaut et finalement les altère dans leur parenchyme. Ou bien, ce qui est plus fréquent, ces symptômes résultent de la lésion simultanée de toutes les glandes par une même cause ou des causes différentes. Les

causes de ces lésions peuvent être fort variables, résulter des infections les plus diverses, mais en première ligne se classent la syphilis et la tuberculose.

Au fur et à mesure que les syndromes polyglandulaires se multipliaient, la nécessité de leur classement clinique devenait pressante. Les essais ont montré combien cette classification était riche en difficultés, à cause de l'extrême variabilité des observations.

Une classification importante a été donnée par SOURDEL dans sa thèse de doctorat en 1914. Cet auteur a réuni 64 observations dont 11 personnelles et après une étude détaillée anatomique et clinique les fait entrer en 5 classes différentes.

Première classe. — Cette première classe est caractérisée par l'aspect vieillot des malades qui paraissent atteints d'une sénilité prématurée (chute de cheveux, des dents, dépigmentation, développement précoce et excessif des rides). Cet état s'accompagne de frigidité, d'impuissance, d'une asthénie progressive. Certains de ces malades conscients de leur infériorité, honteux de ce qu'ils considèrent comme une tare constitutionnelle, deviennent de vrais neurasthéniques et chez ceux-là la céphalée persistante en casque, la fatigue matinale viennent s'ajouter à la faiblesse générale, si bien qu'ils redoutent le moindre effort et restent confinés au lit. Les troubles du caractère sont fréquents, les malades deviennent irascibles, se mettent en colère sans raison. Le caractère n'est pas seulement coléreux, il est encore puéril : ce sont des malades qui pleurent sans raison, passant d'un

moment à l'autre d'une grande tristesse à un état d'indifférence parfait. La voix est souvent modifiée ; elle peut ne pas changer de timbre, mais aussi elle est souvent grêle, aiguë, haute et claire, d'autres fois elle est nasonnée, lente et monotone. L'évolution est lentement fatale.

La deuxième forme. — La deuxième forme est caractérisée par les lésions cutanées en général, et en particulier des troubles très marqués de pigmentation. Les symptômes génitaux passent au second plan. Le système pileux paraît encore plus touché que dans la forme précédente. Les poils tombent, les cheveux se modifient, deviennent blancs. Le front se dégarnit, puis les sourcils, la moustache et la barbe tombent. Les cils persistent puis disparaissent. Le malade devient absolument glabre. Cette forme est beaucoup plus rare que la forme précédente. L'évolution est lente. Les améliorations peuvent survenir, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement. La mort survient soit du fait de la maladie causale, soit par augmentation de l'asthénie.

Troisième forme. — La troisième forme est la moins bien caractérisée. Elle se rapproche des états myxoédémateux simples. Le malade se présente avec la figure bouffie, jaunâtre en pleine lune, endormie et stupide. Les joues sont flasques, volumineuses, couvertes de varicosités. Le cou est quelquefois volumineux, sensible à la pression. La peau est pâle, sensible, crevassée et sèche. Les cheveux sont secs, raidés, cassants, souvent décolorés. Chez l'homme, la moustache manque souvent, chez la femme,

au contraire, on peut voir se développer une moustache anormale et même un peu de barbe. Les organes génitaux externes sont toujours touchés à un degré plus ou moins accusé. Chez l'homme, l'impuissance est progressive. Chez la femme, les troubles menstruels sont fréquents. Cette forme peut se transformer en première, le malade prenant un aspect vieillot. L'évolution est lente. L'amélioration peut survenir soit spontanément, soit sous l'influence du traitement thyroïdien. La mort peut survenir du fait d'une maladie intercurrente.

Quatrième forme. — La quatrième forme emprunte certains caractères à l'acromégalie. Elle a été décrite par A. DELILLE dans sa thèse. Les déformations acromégali-ques sont assez caractéristiques. Les troubles génitaux sont moins marqués que dans les formes précédentes. Chez l'homme, l'appareil génital a le plus souvent une apparence normale, mais l'appétit génital est très diminué jusqu'à l'anaphrodisie totale.

Cinquième forme. — La cinquième forme a été décrite cliniquement par FROELICH qui l'a rapportée à une lésion hypophysaire. En France, elle a été étudiée par LAUNOIS qui à l'aide d'une autopsie a montré l'association des lésions diverses de tout le système endocrinien. Elle est caractérisée par l'hypertrophie énorme et diffuse du tissu graisseux et par l'altération des organes génitaux. Les phénomènes nerveux et mentaux occupent une place de premier ordre. Ils sont caractérisés par une myosthénie intense qui s'associe à une psychosthénie très marquée.

La radiographie montre constamment des modifications de l'hypophyse.

Telle était schématiquement la classification de SOURDEL. On voit nettement que de nombreux cas peuvent être rangés dans l'une ou l'autre de ces formes. Bien entendu, il restera toujours des cas, rebelles à toute classification, qui sortiront du cadre tracé par les cinq formes décrites et qui constitueront un aspect clinique individuel.

CHAPITRE III

Sécrétion interne du foie

La glande hépatique est la première par l'ordre de l'apparition chez le fœtus et est l'organe le plus volumineux de l'économie. Comme en rapport avec son grand volume, c'est un organe à fonctions les plus diverses et les plus importantes pour la vie de l'organisme.

La fonction biliaire du foie est la plus anciennement connue et pendant longtemps a été considérée comme l'unique. CLAUDE BERNARD a démontré, par une série d'expériences mémorables, l'existence pour cet organe de la sécrétion interne et dont la haute importance fut précisée par les travaux des auteurs plus récents. La détermination de la nature du produit de la sécrétion révéla que celui-ci était assez analogue à l'amidon et pouvait être transformé en glucose ce qui lui a valu le nom de glycogène.

Le glycogène est assez également réparti dans les diverses portions du foie, mais dans chaque lobule envisagé séparément, il a une prédilection aux cellules centrales et à l'intérieur de la cellule aux parties centrales de celle-ci.

Sous l'influence du jeûne, le glycogène hépatique diminue, mais l'inanition poussée même à l'extrême ne peut pas le faire disparaître, si sa disparition a été obtenue, c'est seulement grâce aux convulsions produites à la période terminale dont l'apparition a contribué à la dépense des réserves. La variation de la teneur du foie en glycogène peut être observée au cours de certaines conditions physiologiques. Ainsi le froid et la chaleur sont des conditions favorables à la diminution des réserves glycogéniques. Les états pathologiques exercent également leur action : au cours des fièvres et chez les tuberculeux, la quantité de glycogène diminue, elle augmente, par contre, après les hémorragies.

A l'époque qui correspond à la découverte de la fonction interne du foie, les esprits penchaient à admettre l'indépendance absolue entre les fonctions biliaire et glycogénique. Bientôt l'étude approfondie de la glande a révélé l'existence d'autres fonctions très diverses et a soulevé le problème de possibilité des relations réciproques entre ces fonctions.

Quoique les relations de biligénie et glycogénie ne semblent pas être très étroites, quelques indices prouvent leurs probabilités. Pour les autres fonctions, le rôle du glycogène est mieux établi et démontre l'importance de cette substance qui ne constitue pas seulement la réserve où l'organisme vient puiser le sucre, mais qui est indispensable au bon fonctionnement de la cellule hépatique et tient sous sa dépendance un grand nombre de fonctions du foie.

Dans un aperçu succinct nous passerons en revue les

diverses fonctions du foie dans lesquelles le glycogène joue un rôle primordial.

1° *Action du foie sur les corps cétoniques.* — Au cours du diabète sucré ou des affections du tube digestif, on observe la formation des corps cétoniques qui sont : l'acide acétylacétique, l'acide oxybutyrique et l'acétone. Le syndrome clinique d'acidose qui en résulte est trop connu par tout le monde pour y insister. Cet état pathologique apparaît sous l'influence de diminution de glycogène dans le foie, autrement dit c'est le glycogène qui est chargé de détruire ces substances et c'est lui qui normalement les réduit à l'état d'acide carbonique et d'eau.

2° *Action du foie sur les matières grasses.* — Les graisses dédoublées dans l'intestin ne se recombinent pas en totalité. Une partie des acides gras s'unit à des bases pour former des savons qui passent dans la veine porte. Les savons sont doués d'une grande toxicité d'où l'importance du foie qui les arrête. Au niveau du foie les savons se réunissent au glycérol pour former les graisses neutres. On suppose que c'est le glucose fourni par le glycogène qui, après avoir passé par le stade d'aldéhyde glycérique, donne le glycérol.

3° *Action Antitoxique du foie.* — On connaît depuis longtemps l'action protectrice du foie contre les divers poisons. Il est démontré à présent le rôle du glycogène pour cette fonction du foie. Sous forme de glucose, il s'unit à un grand nombre de substances toxiques pour donner de glycosides qui, après une oxydation, se transforment en un acide glycuronique conjugué.

4° *Action du foie sur la créatine.* — La créatine s'élimine par le rein à l'état de créatinine : c'est le foie qui opère cette transformation. La présence du glycogène pour cette opération est indispensable au cours des maladies qui troublent la glycogénie hépatique, la créatine non transformée passe dans les urines. Expérimentalement quand après le jeûne, on voit l'apparition de la créatine dans les urines, l'injection d'hydrate de carbone le fait disparaître.

5° *Action du foie sur les matières protéiques.* — Les matières protéiques, introduites dans le tube digestif, subissent des modifications qui les rendent plus absorbables. Absorbées à l'état d'acides aminés, ces substances sont arrêtées par le foie. Le foie règle l'amino-acidémie comme il règle la glycémie. Il laisse passer une quantité nécessaire à la nutrition des tissus ; il en met en réserve ; il en décompose en donnant naissance à l'urée. Or, il a été démontré que l'alanine acide aminé ne peut être formé par le foie qu'en présence de glycogène. Ainsi, si on fait circuler dans le foie du chien du sang chargé de carbonate d'ammonium, on voit la production de l'alanine. Si la quantité de glycogène a été diminuée par le jeûne, il n'y a pas de production d'alanine.

6° *Action uropoïétique du foie.* — Le rôle du foie dans la production de l'urée et de l'acide urique est établi par diverses observations et expériences. Notamment l'excrétion de l'urée est très diminuée dans les maladies qui altèrent profondément le tissu hépatique. ABDERHALEN a montré le rôle du sucre dans la fonction du

foie. L'injection d'acides aminés chez le chien à jeun est suivie d'amino-acidurie. Si on fait ingérer en même temps des hydrates de carbone, l'excrétion des acides aminés diminue. D'autre part, la fonction uréopoiétique aurait des relations avec la biligénie : Noël PATON a montré que toutes les substances (salicylate de Na, colchicine) qui détruisent les hématies augmentent simultanément la sécrétion biliaire et la production de l'urée.

Nous n'avons pas l'intention de décrire d'une façon détaillée toutes les fonctions du foie, la chose, croyons-nous, est suffisamment classique pour qu'on puisse la trouver dans n'importe quel traité de physiologie. Nous avons fait une énumération de quelques-unes de ces fonctions, nous pouvons ajouter qu'il en existe beaucoup d'autres aussi importantes que les précédentes. Ainsi on connaît bien la fonction martiale du foie, cette propriété de fixer, de transformer et d'éliminer le fer qui sert d'une part à la rénovation des globules rouges et d'autre part au jeu régulier des oxydations intracellulaires. On connaît le rôle du foie sur la thermogénèse dont le trouble peut provoquer l'hyperthermie et la monothermie et sur la coagulation du sang dont le trouble entraîne les hémorragies et l'anémie globulaire.

Cette glande agit également sur la nutrition. Elle peut provoquer l'amaigrissement et les troubles du développement. Il existe le gigantisme et le nanisme biliaire. Ce dernier syndrome étant en rapport direct avec notre sujet nous nous y arrêterons avec plus de détails dans un chapitre à part.

CHAPITRE IV

Le Nanisme biliaire

La coïncidence d'un arrêt de développement et de cirrhose du foie n'a pas échappé à l'observation des cliniciens, mais au début on a considéré (HANOT) le retard de développement non comme le résultat, mais comme la cause prédisposante à la production de cirrhose.

En juillet 1895, dans un article paru dans la *Revue Mensuelle des Maladies de l'Enfance*, GILBERT et FOURNIER invoquent pour la première fois l'influence que l'atteinte hépatique peut avoir sur la croissance de l'enfant.

Les auteurs ont cité 7 observations de cirrhose hypertrophique biliaire chez les enfants, et, parmi quelques particularités qui différencient la cirrhose de l'enfant de celle de l'adulte, ils ont noté un état plus ou moins prononcé de gracilité, de faiblesse, d'infantilisme ; les doigts présentaient une déformation ostéo-arthropatique ; il y avait même des stigmates dystrophiques analogues à ceux de la syphilis héréditaire et indépendants de celle-ci, notamment les déformations dentaires surtout

sur les incisives : érosions cupiliformes, échancrures du bord libre, rappelant la dent d'HUTCHINSON.

La même question est soulevée par LEREBOUTET qui, dans sa thèse (1902), consacrée à des cirrhoses biliaires, indique également l'infantilisme comme un des symptômes de la cirrhose : la puberté souvent subit un arrêt ou même avorte complètement et ce peut être alors un trouble dominant. Les seins ne se développent pas, le système pileux est rudimentaire au pubis et sous les aisselles.

GILBERT et FOURNIER, ainsi que LEREBOUTET, croient, vu le rôle considérable que joue le foie dans la nutrition et l'accroissement des tissus, que le trouble de son fonctionnement peut s'accompagner de modifications dans la croissance et que « l'infantilisme des cirrhoses et des cirrhoses biliaires en particulier est une variété d'infantilisme dystrophique due sans doute à la lésion du foie, comparable à l'infantilisme d'origine cardio-vasculaire et à l'infantilisme par l'hérédité tuberculeuse ou syphilitique (LEREBOUTET).

Doit-on se ranger à cette opinion ? — Dans certains cas où on ne trouve aucune allusion nette sur la possibilité d'existence de troubles concomitants d'autres glandes endocrines, l'infantilisme peut être expliqué par l'insuffisance hépatique, car il n'est nullement douteux que le foie insuffisant est capable d'arrêter le développement du sujet. Mais la généralisation de ce phénomène est-elle possible ? Ne doit-on pas rechercher dans bien des cas le concours que peuvent apporter d'autres glandes simultanément atteintes ?

Parmi les observations citées par GILBERT et FOURNIER, on attire l'attention sur le cas d'un jeune homme de 19 ans, chez lequel le retard de développement est surtout prononcé. Sa taille et son poids sont bien inférieurs à la taille et au poids des individus normaux de même âge. Sa figure est celle d'un enfant de 14 à 15 ans, il est absolument imberbe ; au pubis et sous les aisselles, le système pileux est tout à fait rudimentaire. Les membres sont grêles, la force musculaire très peu conservée.

Ne trouvons-nous pas ici des indices nets de l'atteinte glandulaire ? — Nous pouvons remarquer l'extrême ressemblance de cette observation avec celle que nous apportons des malades chez lesquels les gros troubles des glandes à sécrétion interne ont été constatés.

Nous croyons qu'à l'heure actuelle, à côté de l'état défectueux du foie, les recherches cliniques devraient être orientées vers l'exploration glandulaire et la responsabilité du foie y trouverait une atténuation par la complicité des autres glandes endocrines simultanément atteintes.

En tous cas, la similitude du cas de GILBERT et FOURNIER avec les nôtres est frappante et nous croyons qu'il faut le considérer comme correspondant au tableau clinique d'un syndrome pluriglandulaire avec participation hépatique.

CHAPITRE V

Syndrome pluriglandulaire à participation hépatique

Dans les syndromes pluriglandulaires, dont nous avons brièvement exposé les symptômes dans un des chapitres précédents, les troubles attribuables à diverses glandes endocrines ont été décrits et seules les manifestations hépatiques paraissaient de peu d'importance et ont occupé peu de place dans le tableau clinique. De telle sorte qu'un syndrome pluriglandulaire auquel se surajoute une insuffisance hépatique nette mérite, croyons-nous, qu'on s'y arrête longuement et qu'on le considère comme un syndrome à part.

Nous ferons une petite analyse des observations qui sont publiées à la fin de cette thèse et nous tâcherons d'en tirer des indications sur l'étiologie et la symptomatologie de ce syndrome.

Nous nous servirons comme base de deux observations du service de M. le Professeur VILLARET qui ont constitué le point de départ pour l'étude que nous avons entreprise.

Plusieurs auteurs ont déjà rapporté des observations

qui peuvent être rapprochées des nôtres et viennent ainsi prêter l'appui à la réalité du syndrome que nous décrivons. Nous en avons déjà mentionné quelques-unes dans le chapitre de nanisme biliaire, car c'est sous ce nom que GILBERT et FOURNIER, en 1895, et LEREBULET, en 1902, ont étiqueté leurs cas.

En 1907, GANDY a publié l'histoire d'un myxœdémateux avec infantilisme sexuel secondaire apparu à l'âge de 28 ans ; à 31 ans, on a constaté une hypertrophie du foie et de la rate ; à 33 ans, survient un ictère léger, avec décoloration des selles et présence de pigments biliaires dans les urines. L'auteur conclut à un épisode d'angiocholite indépendant des troubles endocriniens.

En 1930, PAISSEAU et OUMANSKY ont rapporté un cas de syndrome hypophysaire avec cirrhose et splénomégalie chez un homme de 34 ans présentant de l'acromégalie avec gigantisme. Au cours d'une splénectomie, on a pu vérifier l'existence d'une cirrhose atrophique et de volumineuses granulations sur la surface hépatique. Les auteurs rapprochent leur observation à la maladie de WILSON et des cirrhoses hépato-striées.

Tout récemment, M. LABBÉ, BOULIN, AZÉRAD et UHRY ont publié deux observations : l'une d'un diabète bronzé avec l'infantilisme tardif, l'autre d'un syndrome hépatopancréato-génital.

Les cas de GANDY, de PAISSEAU et OUMANSKY rapprochent plus ou moins des nôtres, mais il existe quelques points distinctifs qui ne permettent pas de les assimiler complètement. Ainsi dans le cas de GANDY il s'agissait d'un éthylique et les accidents hépatiques ont été passagers.

Dans le cas de PAISSEAU et OUMANSKY l'atteinte hépatique était nette, le syndrome hypophysaire était au complet, mais il n'y avait pas de défaillance d'autres glandes endocrines.

Le cas de GILBERT et FOURNIER présente plus de similitude. On y retrouve l'ictère, le gros foie, le développement retardé, l'atrophie des organes génitaux, le système pileux rudimentaire, les troubles intellectuels, bref à peu près les mêmes signes que nous trouvons chez nos malades. Les cas de MM. LABBÉ, BOULIN, AZÉRAD et UHRY sont également à peu près identiques aux nôtres.

Comment se présente le syndrome pluriglandulaire à participation hépatique ?

Les manifestations pluriglandulaires étant décrites plus haut, il nous semble inutile d'y revenir de nouveau; la participation hépatique étant exprimée par l'ictère ou la cirrhose suivant le cas, il est également superflu de s'arrêter sur ces syndromes bien connus de tout le monde et qu'on trouvera dûment exposés dans tous les traités classiques. D'autre part, le tableau d'ensemble, étant donné les observations, il ne nous reste plus qu'à indiquer ce qu'on doit rechercher chez les malades atteints de maladie que nous décrivons.

Son étiologie doit être attribuée à une infection quelconque, avant tout la syphilis que nous trouvons dans nos deux cas. La syphilis héréditaire et la syphilis acquise sont également capables de réaliser la maladie. Dans une de nos observations (Observation I) bien que la réaction de BORDET-WASSERMANN soit seulement faiblement positive, certaines manifestations dystrophiques comme l'axy-

phoïdie, les malformations des dents et des oreilles évoquent la spécificité héréditaire. Dans l'Observation II, le souffle aortique et les réactions de HECHT et de BORDET-WASSERMANN positives permettent d'affirmer la syphilis acquise. Il est évident que la syphilis n'est pas la seule infection qui peut être mise en cause de la maladie d'autres probablement sont également capables de la réaliser. Quoi qu'il en soit, dans nos cas, c'est la syphilis que nous avons trouvée et à laquelle nous attribuons l'atteinte du foie, de la thyroïde et de l'hypophyse chez un de nos sujets (Observation I) l'atteinte du foie, des ovaires et de la thyroïde chez l'autre (Observation II).

Dans la symptomatologie pour affirmer l'existence du syndrome deux caractères doivent être en présence : d'une part l'atteinte du foie, d'autre part, l'atteinte de quelques glandes endocrines. Ici également il ne faut pas s'attendre à trouver toujours nettement exprimée la déficience de chaque glande isolément. On sait que la perturbation simultanée de plusieurs glandes, réalise souvent un tableau clinique complexe dans lequel il est difficile de distinguer quels sont les symptômes qui doivent être mis sur le compte exclusif de chaque organe.

Dans l'Observation I l'insuffisance testiculaire est exprimée par l'atrophie de deux glandes, le défaut de poils sous l'aisselle et au pubis et l'absence complète d'instinct sexuel.

Les troubles hypophysaires sont caractérisés par la polyurie d'autant plus attribuable à cette cause que l'injection d'extrait de lobe postérieur réduit d'un tiers la quantité d'urines.

Cette double insuffisance hypophysaire et testiculaire est sans doute, l'origine des troubles du développement qui rappelle l'infantilisme type Lorrain.

Les troubles thyroïdiens sont nettement exprimés, mais on y note des discordances. La faiblesse intellectuelle, la frilosité, la pauvreté du système pileux, les sourcils écourtés et peu fournis expriment l'hypothyroïdie. Le métabolisme basal augmenté, l'épreuve de GUERTSCH positive, les bouffées de chaleur fréquentes, malgré la frilosité ordinaire, les sueurs profuses, le caractère instable et irritable plaident en faveur d'hyperthyroïdie.

A côté de cette perturbation de la thyroïde, de l'hypophyse et des glandes génitales on retrouve chez le même malade une insuffisance hépatique nette. Elle est marquée par l'ictère chronique remontant à l'enfance et évoluant par poussées, l'hépatosplénomégalie, les troubles digestifs et intestinaux, les résultats des examens de laboratoire.

Dans l'observation II l'atteinte de fonction ovarienne est mise en évidence par l'irrégularité des menstruations qui sont douloureuses et par la stérilité.

L'atteinte de la thyroïde se manifeste par l'augmentation du métabolisme basal, l'absence de poils pubiens et leur rareté aux aisselles, le signe de la queue des sourcils.

L'atteinte hépatique est marquée par la cirrhose.

Le tableau analogue apparaît dans d'autres observations que nous apportons ; les deux syndromes caractéristiques s'y retrouvent avec plus ou moins de netteté ; chez GILBERT et FOURNIER l'infantilisme et la cirrhose

biliaire ; chez GANDY l'infantilisme et l'ictère ; chez PAISSEAU et OUMANSKY l'atteinte hypophysaire et la cirrhose hépatique. Dans un des cas de M. LABBÉ et ses Elèves, le diabète, l'infantilisme tardif et la cirrhose pigmentaire. Dans le deuxième cas, le diabète, l'insuffisance génitale et la cirrhose hépatique.

Nous n'avons rien à remarquer à propos de traitement qui ne se diffère en rien de celui qu'on emploie généralement dans les syndromes pluriglandulaires. Il sera évidemment avant tout étiologique, dirigé contre l'infection qui est en cause. On appliquera en même temps le traitement opothérapique correspondant aux glandes atteintes. Contre les manifestations hépatiques, la thérapeutique par les extraits de cette glande sera appliquée, elle sera complétée par le traitement de l'ictère ou de la cirrhose suivant le cas.

OBSERVATION I

par MM. Maurice VILLARET, BITH et BERNAL.

Marcel B..., âgé de 24 ans, entre à l'hôpital pour des douleurs abdominales, sourdes, continues, localisées dans la région péri-ombilicale droite.

Trois ou quatre fois par jour, surtout après les repas, les suivant immédiatement, surviennent des exacerbations paroxystiques en coliques diffusant à tout l'abdomen tout en restant prédominantes dans la fosse iliaque droite, sur le trajet du cœcum et du côlon ascendant.

On ne peut guère préciser la date d'apparition de ces douleurs. Le malade souffre vaguement du ventre depuis longtemps mais ces coliques ont considérablement augmenté depuis le mois de janvier 1930.

En mai 1929 sans avoir jamais eu de crise plus brutale ou plus typique que les autres, il s'est présenté à une consultation de chirurgie et une appendicectomie a été pratiquée: le compte rendu opératoire indique l'ablation d'un appendice rétrocoecal macroscopiquement sain.

De cette intervention reste une cicatrice, longue de 6 centimètres, suffisante au point de vue fonctionnel et sans s'accompagner d'éventration, mais déprimée, rugueuse, adhérente, autour de laquelle on palpe une masse gargouillante et sonore, étendue jusqu'à l'ombilic. Ainsi les douleurs semblent elles devoir la plupart de leurs caractères actuels à des adhérences développées après une appendicectomie probablement intempestive; mais plus sourdes, moins paroxystiques, elles préexistaient à l'inter-

vention, avec tout un tableau clinique encore actuellement présent.

Dès qu'on s'approche de ce malade on est frappé par deux faits : d'une part, le teint subictérique qui attire l'attention sur les fonctions hépatiques ; d'autre part, une morphologie générale tout à fait spéciale, dont l'analyse montre immédiatement l'origine dans de gros troubles endocriniens.

Les téguments et les muqueuses sont teintés d'une coloration jaune pâle plus foncés certains jours. L'interrogatoire nous apprend que cet ictère remonte au moins à l'âge de cinq ans et n'a jamais rétrocedé complètement la coloration de la peau présentait des périodes d'accentuation, accompagnées de selles blanches, d'urines foncées, de fatigue générale, de fièvre légère (38°, 39°5), de pesanteurs abdominales.

Dans l'intervalle des crises, une légère coloration des muqueuses persiste avec toute une série de petits troubles digestifs dont l'un nous a montré depuis longtemps l'origine hépatique : constipation opiniâtre alternant avec, toutes les deux à trois semaines, de débâcles durant quatre à cinq jours — crises de diarrhée post-prandiale, qui prennent parfois le malade à table, dès les premières bouchées — somnolence après les repas, digestions pénibles, surtout pour le beurre et les œufs — aigreurs, pyrosis — anorexie élective pour la viande et les graisses.

D'autre part, le malade dit avoir des mictions très fréquentes, toute la journée et se lever plusieurs fois chaque nuit pour uriner.

Enfin, il présente fréquemment des lésions de grattage, indiquant un prurit très accentué.

A côté de ces petits symptômes de dysfonctionnement hépatique, d'autres annoncent, dès l'interrogatoire, une perturbation endocrinienne : instabilité vaso-motrice marquée, sueurs abondantes, frilosité excessive et bouffées de chaleurs.

Tous ces renseignements, on les obtient difficilement d'un

sujet puéril, instable, distrait par le moindre objet. L'enquête familiale confirme son *arriération physique et mentale*.

Marcel B..., né à terme, mais « étonné », a eu sa première dent à 18 mois, fait ses premiers pas à 2 ans et demi. Pendant toute son enfance, ses parents se sont alarmés d'un retard de développement, aujourd'hui évident et se sont plaint de son caractère irritable, vindicatif, variable, avec de violentes colères inexplicables et de longues dépressions.

Pourtant il a travaillé une année durant, mais à des besoins insignifiantes, très faiblement appointées, et ses changements de place continuels dénotent à la fois son instabilité et son incapacité à tout métier. En salle, tantôt il rend quelques menus services de la meilleure volonté du monde, tantôt il demeure obstinément couché toute la journée. Hospitalisé depuis quatre mois, il semble s'accommoder très bien de sa réclusion. Mais chaque fois qu'un malade voisin demande à sortir, il vient présenter la même requête, sans jamais insister. Il suit généralement la visite pas à pas, revenant un instant vers son lit lorsqu'on le renvoie ; de temps à autre, il s'avance pour se plaindre de ses douleurs abdominales.

Il accueille sans effusions les visites de ses parents et ne se plaint pas de leur espacement.

Il est très influençable. Une semaine durant il a eu pour voisin un pithiatique qui simulait diverses paralysies. Il s'est plaint alors d'une impossibilité de remuer sa jambe droite qui a cédé aux premières objurgations.

La mémoire est assez bonne et, dans son comportement, on ne relève aucune excentricité marquante.

En somme, dans le domaine de la vie intellectuelle, affective, active du malade, se retrouve cet aspect de simple puérilisme, et son profil mental est typique d'arriération et d'insuffisance psychique.

L'examen précise, d'autre part, chez lui les symptômes d'une insuffisance polyglandulaire.

Le foie est légèrement augmenté de volume, mesure huit centimètres sur la ligne mamelonnaire droite ; son bord inférieur est mousse et régulier ; sa consistance est légèrement augmentée.

La rate est percutable sur cinq centimètres ; son pôle inférieur n'est pas accessible à la palpation.

Le corps thyroïde ne présente aucune augmentation de volume, ni de consistance. Il n'y a d'ailleurs ni tachycardie, ni tremblements.

Les testicules sont de forme normale, mais de très faible volume : ceux d'un enfant d'une douzaine d'années.

Mais ce qui frappe chez ce malade c'est sa *morphologie* générale toute spéciale.

Sa taille est petite : 1 m. 52.

L'atrophie du système pileux est évidente, notamment au pubis, presque glabre et aux sourcils à peine indiqués ; le reste du corps est à peu près dépourvu de poils. Le visage est carré, le front bas, le menton massif, les yeux mi-clos sur un regard inexpressif, la physionomie immobile.

Aux mains et aux oreilles, on trouve de véritables dystrophies : les doigts très élargis dans leur partie moyenne s'effilent un peu avant leurs extrémités ; l'auriculaire est tordu sur son axe longitudinal, de telle sorte que la face dorsale de l'ongle regarde en bas et en dehors, tandis que le bord interne présente une courbe à convexité cubitale. Les radiographies montrent, à ce niveau, une opacité osseuse normale et la correspondance des déformations, métacarpo-phalangiennes aux incurvations digitales.

L'oreille est rigide, épaisse, avec une incurvation massive du pavillon, où se détachent des nodosités très dures, irrégulières, allant de la grosseur d'un pois à celle d'une noisette. Le lobule est complètement adhérent. L'ensemble réalise un aspect typique « en chou-fleur ».

Les tibias sont légèrement incurvés, en concavité interne faible.

Enfin l'appendice xyphoïde manque complètement, et on

retrouve au niveau des dents une autre note d'hérédosyphilis dans l'implantation irrégulière, l'aspect noirâtre, désémaille, la présence de tubercules de CAROCELLI au niveau de trois molaires inférieures.

La voûte palatine n'est pas ogivale ni irrégulière, et l'exploration clinique et radiologique du squelette ne montre pas d'autres modifications pathologiques. La selle turcique, en particulier, se montre normale à l'examen radiographique.

Chez ce malade, nous avons pratiqué toute une série de recherches :

Les troubles hépatiques déjà annoncés par les accidents digestifs, l'ictère, la décoloration partielle des matières, l'anisurie, s'affirme par diverses épreuves.

L'étude des mictions montre d'abord l'inversion du rythme urinaire à type opsiurique qui s'exprime dans les tableaux suivants :

Premier jour, repas à midi et à 19 heures :

De 12 h. à 16 h., après repas.....	125 cc.
De 16 h. à 20 h.....	400 cc.
De 20 h. à 24 h., après repas.....	300 cc.
De 0 h. à 4 h.....	1.500 cc.
De 4 h. à 11 h.....	300 cc.

Volume total : 3 litres 4.

Deuxième jour :

De 12 h. à 16 h., après repas.....	300 cc.
De 16 h. à 20 h.....	750 cc.
De 20 h. à 24 h., après repas.....	400 cc.
De 0 h. à 4 h.....	1.400 cc.
De 4 h. à 8 h.....	1.500 cc.
De 8 h. à 12 h.....	250 cc.

Volume total : 4 litres 2.

Le malade est complètement *polyurique*. Cette polyurie qui varie entre 3 et 4 litres est influencée par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, ce qui indique sa pathogénie complexe sur laquelle nous reviendrons.

L'examen des urines montre, d'une part, la présence des

pigments biliaires, au moment des poussées d'ictère, et, dans leur intervalle, de l'urobiliurie.

La recherche dans les urines des corps azotés et des coefficients donne les chiffres suivants :

Urée, 15 gr.....	34,00 %
Acide urique, 7 gr.....	17,00 %
Ammoniaque.	0,60 %
AzNH ³	0,49 %
AzNH ²	0,14 %
Acides aminés.....	0,18 %
Azote total.....	1,94 %

Azote urée	AzNH ³
————— : 72,2 %	————— : 4,9 %
Azote total	Az total
Azote aminés	
————— : 1,4 %	
Azote total	

Dans le sang, la cholémie pigmentaire est de $\frac{1}{10,950}$.

La cholestérinémie de 2 gr. 50.

Les selles sont molles, non moulées, décolorées par période, à peine jaune claire entre poussée d'ictère. L'examen chimique y démontre une utilisation déficiente des fibres musculaires et des hydrates de carbone, la présence de steicobiline, l'absence de bilirubine.

Par toutes ces épreuves se confirme l'existence d'une insuffisance hépato-pancréatique accentuée.

Nous avons exploré ce malade à l'aide de plusieurs testes du *système vago-sympathique* et des sécrétions endocrinien-nes. Son *réflexe oculo-cardiaque* est inversé : le pouls, qui est habituellement à 60, passe par la compression des globes oculaires à 72 et 80 selon les jours, mais toujours se produit une accélération nette, immédiate et persistante, pendant tout le temps qu'on effectue l'oculo-compression.

Le *métabolisme de base*, plusieurs fois mesuré, s'est mon-

tré constamment augmenté : 61,5 %, 52,5 % en l'absence de tout traitement.

Par l'action de l'extrait thyroïdien administré pendant une semaine, il s'élève à 70 %.

Un traitement par l'hématothyroïdine le baisse à 58 %.

L'épreuve de l'*hyperglycémie adrénalinique* est fortement positive chez notre sujet.

Avant l'injection : tension artérielle, au VAQUEZ : 14,7 ; pouls : 64 ; glycémie : 0 gr. 69.

Un quart d'heure après injection intramusculaire de 1/10 milligramme d'adrénaline : tension artérielle : 11,6 ; pouls : 75 ; glycémie : 1 gr. 37.

A une seconde épreuve, on trouve :

Avant injection : tension artérielle, 14,7 ; pouls, 68 ; glycémie, 0 gr. 62.

Un quart d'heure après : tension artérielle, 13,7 ; pouls, 80 ; glycémie, 1 gr. 20.

On a pratiqué trois jours de suite une injection d'hypophyse (1/4 lobe postérieur intraveineux). La diurèse ordinairement oscillante entre 3 et 4 litres est tombée à 2 litres.

Ainsi, l'interrogation et l'examen mettent en évidence chez notre malade des perturbations endocriniennes profondes et multiples. Certains des troubles trophiques que nous avons constatés orientent plus directement le diagnostic étiologique vers l'hérédosyphilis (caractères des oreilles, des dents, axyphoïdie).

On ne retrouve, cependant, rien de suspect dans les antécédents de notre malade : père mort à 70 ans, mère en bonne santé ; pas de fausse couche ; ni frères, ni sœurs.

Mais la réaction de BORDET-WASSERMANN, négative dans le liquide céphalo-rachidien, est légèrement positive dans le sang, ainsi que la réaction de HECHT. Une étiologie

hérédo-syphilitique de ces troubles complexes semble donc probable.

Par contre, le jeune malade dont nous avons rapporté l'histoire présente un syndrome polyglandulaire où il est difficile de préciser la part de la thyroïde, du testicule, de l'hypophyse et du foie.

Il y a évidemment l'insuffisance testiculaire, les deux glandes sont atrophiées ; l'aisselle et le pubis restent glabres, et ce jeune homme de vingt-quatre ans semble bien n'avoir aucun éveil d'instinct sexuel. Depuis quelque temps, on le trouve fréquemment en train de se masturber. Mais nous n'avons noté cette attitude nouvelle que depuis que ce malade a eu pour voisin un pithiatique dont il imite la perversion.

Les troubles de la fonction hypophysaire ont évidemment une part dans la polyurie, puisque l'injection d'extrait de lobe postérieur réduit d'un tiers la quantité d'urine.

Cette double insuffisance hypophysaire et testiculaire est, sans doute, l'origine des *troubles du développement* qui rappellent l'infantilisme type LORRAIN.

Dans les symptômes qui attirent l'attention sur la thyroïde, on note des discordances : la faiblesse intellectuelle, la frilosité, la pauvreté du système pileux et les sourcils écourtés et peu fournis, expriment l'hypothyroïdie.

Or, le métabolisme basal est augmenté (+52 à +61 et même +70 après injection d'extrait thyroïdien) l'épreuve de GOERTSCH est positive. Le malade, ordinaire-

ment frileux, présente souvent des bouffées de chaleur et des sueurs profuses.

Son caractère est instable et irritable comme celui des Basedowiens.

Ainsi ce jeune malade présente-t-il des symptômes d'hyperthyroïdie associés aux marques d'une insuffisance thyroïdienne.

Mais une telle *instabilité thyroïdienne*, fréquemment constatée, apparaît actuellement comme banale. Aussi l'élément le plus intéressant, le plus nouveau du syndrome est, sans aucun doute, l'insuffisance hépatique. Elle s'affirme par de nombreux faits cliniques et par diverses épreuves biologiques : l'ictère chronique remontant à l'enfance et évoluant par poussées ; l'hépatosplénomégalie, les troubles digestifs, intestinaux, les résultats des examens de laboratoire.

L'*hérédosyphilis* semble être à l'origine de tous ces accidents. Bien que la réaction de BORDET-WASSERMANN soit seulement faiblement positive chez notre sujet, certaines des manifestations dystrophiques qu'il présente évoquent la spécificité : l'axyphoïdie, les malformations des dents et des oreilles. Sans doute, faut-il rattacher à la même étiologie les déformations digitales, bien qu'il soit classique de les rapprocher de l'insuffisance hépatique.

En somme, l'intérêt de notre observation est dans l'association congénitale d'une insuffisance hépato-biliaire et un syndrome thyro-orchito-hypophysaire,

OBSERVATION II

par MM. Maurice VILLARET, Henry BITH et GUILLAIN

Mme L..., 45 ans, plongeuse dans un restaurant, entre à l'hôpital parce que, depuis une quinzaine de jours, ses jambes ont notablement enflé.

Rien à noter dans les antécédents personnels si ce n'est une fièvre typhoïde à 17 ans, sans complications.

Mariée à 29 ans, elle n'a eu ni enfant, ni fausse couche. Sa mère est morte à 67 ans de pneumonie. Père inconnu, son mari est bien portant, trois sœurs bien portantes.

Dès l'abord, son faciès couperosé, un léger tremblement des doigts, font soupçonner chez elle l'éthylisme. Elle avoue d'ailleurs facilement boire une assez grande quantité de vin ainsi que des apéritifs et des liqueurs. Elle a des pituites matinales, des épistaxis assez fréquentes.

D'elle-même, elle attire l'attention sur son abdomen qui a un peu augmenté de volume. Il est météorisé, et est le siège d'une très légère circulation collatérale ; pas d'ascite.

Le foie est très augmenté de volume, percutable sur vingt centimètres au niveau de la ligne mamelonnaire. Son bord inférieur, qui atteint l'ombilic, est dur, tranchant, régulier. La surface est lisse, régulière, indolore. Sa mobilité est normale à chaque mouvement respiratoire. Pas de frottements de périhépatite perceptibles.

La rate est également grosse, débordant les fausses côtes et nettement accessible à la main qui palpe. Pas d'hémorroïdes ; pas d'ictère.

Pendant l'examen, nous découvrons l'absence à peu près absolue de système pileux au niveau du pubis chez notre malade. Les poils axillaires sont, de même, très rares. Elle dit n'en avoir jamais eu plus qu'actuellement. Nous apprenons alors que, bien réglée de 14 à 18 ans, elle a commencé à ce moment à avoir des règles très irrégulières manquant

parfois pendant un ou plusieurs mois, toujours douloureuses et peu abondantes. Depuis quatre ans, c'est-à-dire à l'âge de 41 ans, s'est produit la ménopause. Rappelons que, mariée à 29 ans, elle n'a jamais eu d'enfant, ni de fausse couche. Au toucher vaginal, l'utérus semble petit. On ne peut sentir les annexes. Notons que les seins sont normalement développés.

L'examen montre encore l'absence presque absolue de la moitié externe des sourcils.

Enfin, il existe à la base du cœur, au foyer aortique, un souffle systolique net.

Par ailleurs, les réflexes tendineux et oculaires sont normaux.

Rien à signaler à l'examen des poumons. La tension artérielle est à 11,5, 9 au Vaquez. La formule sanguine est normale et de fragilité globulaire. Enfin, le développement psychique paraît normal. En somme, il existe, chez notre malade une cirrhose hypertrophique anascitique, sans jctère, une insuffisance ovarienne évidente, et la chute de la queue des sourcils éveille chez elle l'idée d'une insuffisance thyroïdienne.

Le cirrhose objective indique suffisamment l'atteinte hépatique. Différents examens de laboratoire la mettent encore mieux en évidence.

Tout d'abord, nous avons noté une anisurie évidente, le taux des urines variant d'un jour à l'autre de un à deux litres sans que change la quantité de liquide ingérée.

Le coefficient de MAILLARD est à 11,22.

Les dosages dans le sang donnent :

Azote uréique (hypobromite).....	0,118
Azote uréique (xanthhydrol).....	0,096
Azote total,	0,30
Azote résiduel.	0,18

La glycémie est normale, à 0,096 après injection intramusculaire de 1/2 milligramme d'adrénaline, elle monte à 1 gr. 42 (la tension artérielle est passée de 14,9 à 15,9).

L'atteinte de la fonction ovarienne, chez notre malade, est bien mise en évidence par le fait que entre 18 et 41 ans, la menstruation s'est faite, chez elle, d'une façon désordonnée, irrégulière, s'accompagnant de phénomènes douloureux. Elle est d'autre part restée stérile.

Restait à objectiver l'atteinte thyroïdienne. Nous pensons pouvoir lui imputer, tout au moins en partie, l'absence de poils pubiens et leur rareté aux aisselles. D'autre part, le signe de la queue du sourcil est frappant.

La recherche du métabolisme basal a donné les résultats suivants :

Premier examen : 5,55 % au dessus de la normale.

Deuxième examen : 25 % au dessus de la normale.

Troisième examen : 5,55 % au dessus de la normale.

Les trois examens ayant été pratiqués dans des conditions absolument identiques, nous avons enfin fait pratiquer un examen après des injections quotidiennes de thyroxine pendant huit jours : le M. B. s'est élevé alors à 35 % au dessus de la normale.

Ainsi sont mises au jour chez cette malade les atteintes du foie, des ovaires et de la thyroïde.

Mais il ne s'agit plus ici, comme dans notre première observation, de lésions congénitales : notre malade a été parfaitement bien portante jusqu'à l'âge de 18 ans, date à laquelle sont apparus les premiers troubles, d'ordre ovarien et thyroïdien. L'atteinte hépatique, la dernière en date, paraît beaucoup plus tardive ; ses premières manifestations apparentes ne sont survenues qu'à 45 ans ; mais on sait combien longtemps avant l'apparition d'une cirrhose le foie peut être déficient.

Or, si l'interrogatoire ne peut faire retrouver trace dans l'adolescence d'aucun facteur toxique ou infectieux, il n'en est pas moins vrai que le souffle systolique aor-

tique d'une part et des réactions de HECHT et de BORDET-WASSERMANN positives dans le sang permettent d'affirmer la syphilis acquise.

OBSERVATION III

par MM. GILBERT et FOURNIER

Louis F..., âgé de 19 ans, ajusteur, entré le 1^{er} octobre 1894 à l'hôpital Tenon, dans le service de M. GILBERT (début de l'affection à 17 ans).

Antécédents héréditaires. — Le père, âgé de 46 ans, n'a jamais eu d'autre maladie que la syphilis, qu'il a contractée il y a un an environ. Actuellement, il est en pleine poussée de syphilides papuleuses et de plaques muqueuses.

La mère a fait, sans cause appréciable, trois ou quatre fausses couches ; elle a eu aussi la syphilis depuis un an ; actuellement, plaques muqueuses de la langue et des amygdales. Pas d'autres maladies.

Elle a encore quatre enfants : deux filles de 20 et de 15 ans, bien portantes, un fils de 14 ans bien portant aussi, quoique chétif et délicat, enfin le malade actuel.

Antécédents personnels. — Sauf le choléra infantile, qu'il aurait eu à l'âge de six ans, le malade s'est toujours bien porté jusqu'à 17 ans ; il n'a jamais fait d'abus d'alcool.

Le début de la maladie actuelle remonte à deux ans environ. A la suite de douleurs vives au niveau de l'hypocondre droit et ayant débuté brusquement, il y aurait eu de l'ictère d'abord peu prononcé, mais persistant, l'ictère se serait généralisé et serait devenu progressivement plus foncé, en même temps que les fèces se décoloraient et que les urines prenaient une couleur rouge brique.

Bientôt le malade s'aperçut que son ventre grossissait d'une manière sensible,

Pendant un an, il ne suivit aucun traitement ; puis il entra à Lariboisière où on lui donna de la liqueur de FOWLER et de l'iodure de potassium. Sorti de l'hôpital sans aucune amélioration, il fut pris brusquement quelques jours après, de douleurs violentes au niveau de l'hypochondre droit ; ces douleurs persistèrent pendant trois ou quatre jours avec des alternatives de rémission et d'exacerbation. En même temps les selles étaient complètement décolorées tandis que l'ictère devenait très intense, et que les urines assez rares, prenaient une teinte brun verdâtre. Depuis cette époque, ces crises douloureuses ne se sont pas reproduites.

État actuel. — Le malade entre à l'hôpital pour son ictère et le développement exagéré de son ventre. Son état général n'est pas plus mauvais que d'habitude ; l'appétit est assez bon ; il a cependant du dégoût pour la viande.

Il présente un ictère généralisé, très foncé ; sur les jambes et les cuisses on voit de nombreuses cicatrices consécutives à des lésions de grattage ; le malade a eu, en effet, des démangeaisons très vives ; pas de prurit actuellement.

L'abdomen est extrêmement développé, surtout au niveau de la moitié supérieure : il mesure 80 centimètres de tour au niveau de l'ombilic, et 89 centimètres au niveau de la ligne des hypochondres. La base du thorax est fortement élargie, les fausses côtes sont dejetées en dehors.

À la palpation on sent le foie volumineux, dur, régulier, lisse ; il n'est pas douloureux à la pression. Son bord tranchant, très épais, apparaît sous les fausses côtes gauches, à trois travers de doigt de la ligne médiane ; de là il descend obliquement à droite vers la région ombilicale, passe à 6 centimètres au-dessus de l'ombilic, décrit ensuite une large courbe à convexité inférieure, puis remonte pour former une encoche profonde sous les fausses côtes droites, se dirige enfin de nouveau en bas et en dehors dans la région du flanc droit.

La ligne supérieure de matité hépatique, partant de la

base de l'appendice xiphoïde, décrit une courbe à convexité supérieure passant par la quatrième côte au niveau du mamelon.

Sur la ligne médiane, de la base de l'appendice xiphoïde au bord tranchant du foie, il y a 14 centimètres ; sur la ligne mamelonnaire, la hauteur de la matité est de 18 centimètres.

Un sillon étroit sépare dans sa partie gauche le bord tranchant du foie du bord supérieur de la rate.

Celle-ci est énorme. Son extrémité supérieure, limitée par la percussion, remonte sur la ligne axillaire jusqu'à la cinquième côte. Son extrémité inférieure arrive jusqu'au niveau de la branche horizontale du pubis. Elle mesure 30 centimètres de longueur. Son bord antérieur longe le bord tranchant du foie, puis se porte obliquement vers l'ombilic qu'il dépasse de deux centimètres environ, enfin descend un peu obliquement à gauche jusque dans le grand bassin, L'organe est dur, résistant, non douloureux à la pression.

Pas d'ascite ; pas d'augmentation du volume des veines des parois abdominales.

Les fonctions digestives paraissent normales ; l'appétit est bon malgré un peu de dégoût pour la viande ; la coloration des matières fécales est variable suivant les poussées d'ictère, tantôt complètement décolorées, d'un gris mastic, tantôt, au contraire d'aspect normal.

Les urines sont habituellement très foncées, couleur de bière brune anglaise. Leur quantité et leur couleur varient également avec les poussées d'ictère. Elles ne renferment ni albumine, ni sucre. Pigments biliaires en quantité.

Le malade tousse un peu et cela depuis longtemps ; il a toujours eu la voix enrouée, un peu rauque.

À la percussion, la tonalité est plus élevée sous la clavicule gauche.

La respiration est un peu rude de ce côté ; quelques râles sous-crépitants à la base gauche.

Les bruits du cœur sont normaux.

Le malade a eu quelques épistaxis légères.

Bien que l'état général ne soit pas mauvais et que les

fonctions s'accomplissent, l'aspect du malade n'est cependant pas normal, abstraction faite, bien entendu, de l'ictère et du volume exagéré de l'abdomen. Il est petit, mal développé (sa taille est d'un mètre 48) ses bras et ses jambes sont grêles, peu musclés (son poids est de 49 kilogs). Il est imberbe ; le système pileux est rudimentaire au pubis et aux aisselles.

Les organes génitaux semblent cependant normalement développés.

Il faut noter enfin, du côté des incisives médianes supérieures une légère encoche de leur bord libre rappelant celle de la dent d'Hutchinson. Enfin les dernières phalanges des doigts attirent l'attention par leur volume ; les ongles sont incarnés, un peu élargis, mais ne présentent pas de striés. On ne note aucune déformation du reste du squelette.

La marche de la maladie est lente ; après trois mois d'observation il ne s'est produit aucune modification appréciable. A des intervalles irréguliers et sans aucune cause appréciable l'ictère devient plus foncé, le foie et la rate semblent être un peu plus volumineux ; les selles se décolèrent et les urines se raréfient et deviennent brunes ; leur quantité qui atteint 1.500 gr. environ dans les intervalles des poussées, n'est plus que de 8 à 900 gr. au moment de celles-ci. Puis au bout de deux ou trois jours l'ictère diminue, le foie et la rate reprennent leur volume, les selles se recolorent, les urines augmentent et deviennent plus claires.

Le 15 décembre on a donné au malade, à 6 heures du matin, 100 gr. de sirop de sucre. Les urines sont ensuite recueillies d'heure en heure.

Dans celles de 7 heures, il y avait déjà une forte quantité de glucose qui augmenta encore dans celles de 8 heures, de 9 heures et de 10 heures ; dans celles de 11 heures il n'y en avait plus qu'une faible quantité.

Le malade a quitté l'hôpital le 26 décembre.

OBSERVATION IV

(Ch. GANDY)

P... Amédé, 33 ans, parqueteur, entre à l'hôpital Bichat, salle Andral, n° 15, le 20 octobre 1906 pour douleurs dans l'hypocondre droit et ictère léger.

Ces symptômes relèvent d'un épisode intercurrent. Mais ce qui attire notre attention, c'est le faciès particulier du malade et certains signes rappelant l'infantilisme, tel qu'on donnerait à cet homme de 33 ans à peine l'âge de 18. Dès les premiers mois, on apprend que ces signes ne datent que de ces dernières années.

Histoire de la maladie. — Notre malade a une excellente mémoire : il a pu lui-même nous retracer, malgré leur complexité, les principaux épisodes de son passé. Nous avons eu soin, d'ailleurs, d'interroger d'autre part, sa femme dont les dires n'ont fait que confirmer et compléter ceux de son mari.

Rien d'intéressant dans les antécédents héréditaires ; notre sujet a six frères ou sœurs dont un frère jumeau bien portant.

Ses seuls antécédents personnels jusqu'à 23 ans sont : une kérato-conjonctivite milatérale droite datant de la première enfance, dont l'origine ne peut être précisée et qui a laissé une légère taie cornéenne (suffisante pour diminuer grandement la vision de ce côté), d'assez fréquentes migraines, une légère urétrite blennorragique, et à partir de 27 ans, des hémorroïdes qui depuis donnèrent souvent lieu à des symptômes assez sérieux. Il n'a jamais eu ni oreillons, ni syphilis.

Il a fait un an de service militaire, et dès la révision il dut évidemment montrer les pièces justificatives de sa virilité... Marié à 26 ans, il était alors au dire de sa femme « très fort » !... Peu après, sa femme fait une fausse couche de deux mois, puis lui naissent une fille en février 1901 et un garçon en janvier 1903. Ces deux enfants sont actuelle-

ment bien portants, et la fillette offre avec le père une ressemblance qu'il paraît difficile à contester... Tout ceci est pour bien établir que notre homme n'avait rien qui le metten en état d'infériorité vis-à-vis de ses semblables. Une photographie faite à 27 ans et que je présente à la Société, montre que sa physionomie était suffisamment virile, que la moustache, les sourcils, les cheveux, étaient aussi bien développés que chez nombre de sujets du même âge.

C'est en mai 1902, à l'âge de 29 ans, pendant la dernière grossesse de sa femme, que commencent les premiers malaises. Ce sont d'abord des *sueurs très abondantes*, surtout nocturnes répétées quotidiennement, accompagnées de chaleur de la peau, et telles que chemise, draps, matelas même en sont « trempés ». Ces sueurs durent environ deux mois. En ce moment il travaille encore de son métier de parqueteur et est occupé tout l'été dans l'Oise ; il vient à Paris deux ou trois fois voir sa femme, mais il doit chaque fois rester couché, « souffrant beaucoup de la tête et ne mangeant rien ».

A partir d'octobre 1902, apparaissent de nouveaux symptômes. Une *soif continue, impérieuse* le tourmente ; il « ne fait que boire », avalant les dix ou douze litres de tisane que sa femme lui prépare à la maison, sans compter le reste au dehors ; la *polyurie* va de pair avec la polydypsie. Un pharmacien analyse les urines : il n'y découvre ni sucre, ni albumine. A ce moment aussi, il existe une *céphalée extrêmement vive* avec hyperesthésie telle qu'on ne peut même lui toucher la tête pour le peigner ; il y aurait eu également de la fièvre. Le Dr M... prescrit quinine, antiseptiques intestinaux, etc..., la céphalée disparaît aussitôt ; puis la polydypsie et la polyurie, après avoir duré deux mois, cessent pour ne plus reparaitre.

A cette époque, en novembre et décembre, se manifestent les signes vraiment caractéristiques du myxœdème. Au dire de sa femme, *la figure est comme enflée*, les joues pendantes, les paupières gonflées ; les lèvres et les mains sont « bleues » ; la langue est épaisse. La peau est partout *sèche*

et écailleuse. Les *cheveux* commencent à tomber par placards. Il se fait un *écoulement d'eau par le nez*, lequel va durer plus d'un an, pour reparaitre de temps en temps ultérieurement.

Le malade craint très vivement le froid ; il est toujours « dans le feu ou bien au lit ». Son intelligence a sensiblement baissé, il est devenu *apathique, indifférent* ; il reste « comme un idiot », dit sa femme, sur une chaise, les jambes croisées et il ne bouge plus demeurant toute une journée dans cette position. Pourtant la mémoire est restée suffisamment indemne, puisque le malade conserve nettement certains souvenirs de cette période.

Dès ce moment déjà, les *facultés génésiques* ont été atteintes et rapidement réduites à néant ; depuis lors, il n'y a plus ni désirs sexuels, ni érections.

Le Docteur G..., qui le soigne en décembre 1902, est frappé surtout par son extrême pâleur, « verdâtre » même et rappelant celle d'une « grande anémie ». Entre temps, d'ailleurs, continuent à se produire de fréquentes hémorragies intestinales, vraisemblablement d'origine hémorroïdaie.

C'est au début de 1903, en l'espace de trois mois, que *moustaches, barbe, sourcils, poils axillaires et pubiens*, etc., tombent ; bref, à part quelques cheveux très clairsemés, il ne lui reste plus à ce moment un seul poil sur la totalité du corps.

C'est probablement alors qu'est survenue l'*atrophie* des organes génitaux qui a passé inaperçue aux yeux du malade.

Dès lors, les signes du myxoedème et de l'infantilisme sexuel sont complets. Il ne semble cependant pas qu'ils aient frappé l'attention sollicitée ailleurs au cours des différents séjours que fait le malade dans les hôpitaux en 1903. Durant toute l'année, c'est la *fatigue* extrême, l'*affaiblissement* général qui dominent. Il a « une mine à faire peur », dit sa femme, tellement il est pâle, abattu. Ses hémorroïdes sont à tout instant douloureuses, procidentes

et saignantes : il va en être ainsi pendant un an et demi. Il a de l'anorexie, des vomissements matutinaux, parfois de la diarrhée, de la fièvre, dit-il. A un moment, il souffre des oreilles (?). Son état paraît gravement atteint.

A Bichat, dans le service de M. Talomon, en mai 1903, on diagnostique l'anémie. On reconnaît les hémorroïdes internes qui donnent lieu à de petites hémorragies quotidiennes ; on lui fait des piqûres (cacodylate ?), on cherche à le débarrasser d'un ténia dont il rend depuis quelque temps des anneaux, et au sujet duquel on paraît avoir songé au bothriocéphale.

Même diagnostic d'anémie à Beaujon, dans le service de M. Robin, où il entre en novembre 1903, après une phase de quelques mois d'amélioration, mêmes hémorroïdes rectales quotidiennes (dont une assez sérieuse), même faiblesse avec vertiges, éblouissements, lypothymie, etc.

Depuis la fin de 1903, l'état général s'est un peu amélioré. Il reste à la maison, gardant ses enfants, mais toujours pâle, affaibli, avec encore de petites hémorragies rectales.

En mai 1904, pour la première fois, un incident attire l'attention sur le foie. Ce sont des douleurs de la région hépatique, sans ictère d'ailleurs. Le Docteur P... trouve le *foie gros*, la rate très volumineuse, et conseille l'envoi à l'hôpital.

Il entre à Cochin dans le service de M. CHAUFFARD, le 18 juin. Là, on trouve effectivement la rate et le foie gros. Mais surtout on remarque son faciès, sa pâleur, ses stigmates d'infantilisme. Pour la première fois, on constate l'*atrophie du corps thyroïde* et on diagnostique : myxœdème et anémie. On note en particulier l'atrophie testiculaire. L'examen du sang, au dire du malade, n'aurait pas révélé une anémie aussi accentuée qu'on le supposait. Cependant, on lui donne du fer, on lui fait quelques piqûres, et surtout on lui prescrit des tablettes de thyroïdine, dont on lui conseille expressément de continuer l'usage après sa sortie le 28 août.

Deux jours après, le malade est obligé de s'aliter, souffrant à nouveau « des oreilles ». Tout le mois d'octobre il

reste très affaibli. Le Docteur A... lui conseille l'arséniade de soude et les tablettes d'extrait thyroïdien. Mais, tandis que sa femme assure qu'il se trouvait bien de ce traitement opothérapique, le malade, croyant au contraire qu'il lui fait du mal, cesse la médication thyroïdienne en décembre, après l'avoir suivie pendant trois mois.

Cependant, en novembre 1904, tandis que le malade « a beaucoup maigri », survient un nouveau symptôme : ce sont des *phénomènes paralytiques de l'œil droit* ; la paupière est tombante, l'œil perd de sa mobilité, et la vue, déjà très affaiblie de ce côté en raison de la taie cornéenne que nous avons signalée, semble encore réduite de ce chef.

Il est toujours extrêmement pâle, affaibli, apathique et le médecin qui vient le voir le considère comme « perdu ». Il reste alité trois mois, jusqu'en février 1905. C'est alors qu'à son insu sa femme lui fait prendre de janvier à juillet des pilules de thyroïdine.

En mars, une amélioration se dessine : il peut se lever et va assez bien pour sortir et promener ses enfants. Les gens qui le rencontrent alors avec ceux-ci ne veulent pas croire en voyant son visage entièrement glabre, d'aspect plus que juvénile, que ce soit là un père qui accompagne ses enfants.

A part un nouvel incident hépato-splénique douloureux, durant quelques jours, en novembre 1904, l'état général continue à s'améliorer, et, même, s'il faut en croire sa femme, il fréquenterait souvent, désormais, le marchand de vin, au lieu de s'occuper comme naguère à surveiller ses enfants.

Cette année 1904 est la première où il se porte aussi bien. Les forces sont revenues peu à peu, puis les oreilles, les lèvres, les mains ont recommencé à prendre quelques couleurs. Alors que ces années dernières il avait toujours froid, il s'est, durant cet été, plaint de la chaleur. Les phénomènes paralytiques de l'œil se sont légèrement amendés. Enfin, tandis que les cheveux sont redevenus un peu plus fournis, depuis plusieurs mois, quelques poils de la moustache, de la barbe, des sourcils commencent à repousser.

Dernièrement, troisième incident hépatique intercurrent.

En août 1906, douleurs dans l'hypochondre droit, d'abord intermittantes, par crises plus ou moins éloignées, accompagnées de vomissements alimentaires ; elles sont devenues continues, sourdes avec irradiation en ceinture. Depuis huit jours, ictère léger avec décoloration des selles. Ce sont ces douleurs et cet ictère qui ont amené le malade à l'hôpital.

Elat actuel. — Le 20 octobre 1906, à l'entrée dans le service, le teint ictérique est peu accentué, quoique très net ; les urines sont assez riches en pigments biliaires : les selles sont presque complètement décolorées. Le foie ne déborde pas le rebord costal, mais la rate est volumineuse ; on arrive même à percevoir son pôle inférieur par la palpation à un travers de doigt du rebord costal gauche. Deux minuscules naevivasculaires se voient sur la région abdominale. Jamais d'épistaxis ; les hémorroïdes constatées jadis ne sont plus décelables : elles n'ont pas été soignées pour ainsi dire depuis deux ans.

Disons tout de suite, pour en finir avec ce point de l'histoire de notre malade, qu'après une légère recrudescence de l'ictère au début de novembre, celui-ci a actuellement presque disparu. Le foie est resté normal ; la rate moins volumineuse qu'à l'entrée donne encore une aire de matité assez étendue. Rapproché de la tuméfaction hépato-splénique douloureuse constaté en mai 1904, des quelques douleurs de novembre 1905, ce nouvel incident hépato-splénique, avec ictère cette fois, nous paraît lié à quelque processus chronique d'angiocholite susceptible de créer à la longue une cirrhose porto-biliaire. C'est là un épisode indépendant du reste de l'histoire pathologique de notre malade ; les incidents hémorroïdaires antérieurs peuvent seuls présenter avec lui quelques connexions.

Plus intéressant au point de vue qui nous occupe, est tout l'ensemble de signes relevés par ailleurs.

Le faciès est singulier ; la physionomie rappelle celle d'un jeune homme de 18 ans à peine. La moustache est réduite à quelques poils bruns très courts occupant la partie

externe de chaque moitié de la lèvre supérieure sur laquelle ils dessinent une ombre légère ; pas de trace de duvet sur les joues ; il faut regarder de près pour apercevoir au menton quelques rares poils clairsemés.

Les sourcils, très clairsemés aussi, ne dessinent également qu'une ombre. Les cils sont assez fournis, de même que les cheveux qui paraissent secs au toucher.

Sous la teinte subictérique on retrouve un fond de *pâleur* d'ailleurs généralisé ; les muqueuses sont légèrement décolorées.

Il n'existe ni bouffissure du visage, ni épaissement des téguments, ni rides ; la peau est sèche et légèrement squameuse.

Le nez élargi à sa racine, la lèvre inférieure un peu proéminente, le menton assez élevé rappellent le type adénoïdien. La bouche est presque constamment entr'ouverte. La partie médiane des arcs maxillaires est réduite et les dents y sont régulièrement plantées ; la voûte palatine est très élevée, en ogive, réduisant d'autant les cavités nasales.

Quelque chose encore ajoute à cet aspect particulier : ce sont les signes de paralysie de l'œil droit. De ce côté, s'il n'existe plus de ptosis le globe oculaire du moins ne peut se porter ni en haut ni en bas, ni en dedans ; la pupille, plus large que la gauche ne réagit ni à la lumière ni à l'accommodation. Il y a donc paralysie presque totale du moteur oculaire commun. La quatrième paire semble aussi touchée, car la pupille ne peut être portée dans une direction oblique en bas et en dehors. Il n'y a ni attitude particulière, ni déviation secondaire de l'œil sain, ni diplopie, toutes choses qu'explique la diminution considérable de l'acuité visuelle de ce côté, due à la taie cornéenne centrale ancienne déjà signalée. Les milieux et le fond de l'œil sont normaux ainsi que le montre l'examen ophtalmoscopique dû à l'obligeance de M. BÉAL ; légère hypermétropie et astigmatisme ; le champ visuel est normal.

Œil gauche : mobilité normale, pupille réagissant à la lumière, rien d'autre qu'un léger degré d'hypermétropie.

Il se produit parfois encore un peu d'hyrorrhée nasale.

La voix est assez particulière, non seulement nasalee, mais lente et monotone ; elle varie parfois d'intensité, mais elle n'aurait pas subi de modification de timbre : elle n'aurait jamais été ni plus aiguë, ni plus grave.

La glande thyroïde n'est nullement perceptible.

En découvrant le malade, on voit que, sous le ton légèrement jaunâtre du subictère, partout se retrouve la même pâleur, le même teint mat particulier. Il n'y a ni adiposité, ni infiltration des téguments, pas plus au niveau des extrémités que du tronc ; en particulier, les mains, les pieds ne sont nullement épaissis.

La peau est partout sèche (quoi qu'il y ait parfois légère sécrétion sudorale, nous dit le malade) et pour ainsi dire *entièrement glabre*. Les *aisselles*, le thorax, l'abdomen sont assez dépourvus de poils. Au *pubis* et sur le scrotum quelques très rares poils grêles à peine visibles de près, commencent à repousser. La région périnéale en est totalement dépourvue. Sur les avant-bras et sur la face interne des jambes un léger duvet commence aussi à reparaitre.

Les mamelons sont petits, l'aréole pâle, dépigmentée et sans aucune couronne pileuse.

Particulièrement caractéristiques sont les modifications relevées du côté de la zone génitale.

Au-dessous du pubis impubère, la verge paraît très réduite de dimensions ; elle mesure de 6 à 7 centimètres ; le gland reste constamment recouvert du prépuce aminci dont l'ouverture rétrécie ne permet plus comme jadis de le découvrir.

Le scrotum surtout est notablement réduit et rappelle celui d'un jeune garçon de 12 à 13 ans. On y sent des *testicules nettement atrophies*, mous, insensibles à la pression. Leur volume et leur consistance, nous a paru légèrement variables d'un jour à l'autre ; mais leurs dimensions sont toujours restées inférieures à celle d'un œuf de pigeon.

Les épидидymes sont réduites proportionnellement ; de même que la prostate que le toucher rectal montre restreinte

dans tous ses diamètres. Enfin toute la région génitale et la région parianale ont *perdu leur pigmentation* ; les téguments y sont aussi pâles qu'ailleurs.

Parallèlement à cette régression organique, tout pouvoir fonctionnel a disparu ; l'*impuissance* et la *frigidity* restent absolues ; il n'y a ni désirs sexuels, ni érections, ni même émission de liquide prostatique.

Les *réflexes cutanés* de la zone périgénitale sont intéressants à considérer. Tandis que les réflexes abdominaux sont conservés, les crémastériens sont abolis ; les réflexes bulbo-caverneux et anal sont très faibles.

Les réflexes tendineux rotuliens sont abolis.

Le squelette n'offre pas de modifications d'ensemble.

La taille est de 1 m. 62 ; pas de déformations craniennes, rachidiennes, tibiales, etc. Nous avons signalé les troubles de l'ossification faciale. Quelques molaires sont cariées ; les dents médianes, mal plantées, sont déchaussées, mais sans altération morphologique. Les mains et les pieds ont leur squelette normal. La seule particularité à noter est l'existence d'une voussure thoracique médiane portant sur la partie supérieure du sternum et les premiers cartilages costaux ; cette déformation serait d'ordre professionnel, au dire du malade, due aux chocs répétés de la poitrine contre le dos de la scie dans son travail de parqueteur.

Il n'existe pas de trouble appréciable de l'état mental, l'intelligence, la mémoire, etc., sont intacts.

Le pouls est régulier, bat de 64 à 72, un peu faible ; la tension artérielle est de 15 au sphygmomanomètre POTAIN. Cœur normal. Aucun symptôme pulmonaire.

Urines de quantité et de qualité normales (mise à part la présence des pigments biliaires pendant la période ictérique).

*En décembre 1906 et aux premiers jours de janvier 1907, aucun changement dans l'état général du malade qui est soumis plus ou moins régulièrement à un traitement par l'extrait thyroïdien à petites doses. Le pouls reste peu fré-

quent entre 54 et 60 ; l'ictère persiste ; le malade ne se plaint de rien et on ne remarque rien d'anormal.

Le samedi 5 janvier, au matin, on trouve le malade étendu dans son lit dans un état de torpeur très accentué. On apprend que, dans la nuit, s'étant levé, il a été pris de vertige, chancelé et est tombé au pied de son lit. On l'a recouché sans qu'il profère un mot, et depuis il est dans une somnolence semi-comateuse, sans mouvements, sans parole. Le regard est vague, hébété. Le malade n'a pas l'air de bien comprendre les questions qu'on lui adresse ; on lui demande s'il souffre de la tête, etc., il fait un signe négatif. Les troubles paralytiques oculaires semblent exagérés. Le pouls est faible, très ralenti, à 40 pulsations. Les extrémités sont froides.

Quelques heures plus tard, la torpeur est moindre ; elle cesse dans l'après-midi. Le malade a retrouvé la parole : il s'étonne que l'on ait attaché de l'importance à ce qu'il qualifie d'étourdissement.

Le lendemain matin, dimanche 6 janvier, on le trouve de nouveau dans le même état de torpeur que la veille, mais plus prononcé ; il n'entend plus, ne réagit plus. C'est le véritable *coma*. Le pouls reste très lent, aux environs de 40.

Le malade succombe à 2 heures de l'après-midi.

OBSERVATION V

par MM. G. PAISSEAU et V. OUMANSKY

Il s'agit d'un homme de trente-quatre ans exerçant la profession de mécanicien, entré dans un service de chirurgie pour des plaies des membres inférieurs qui sont étiquetées ulcères variqueux. Aucun traitement chirurgical ne paraissant indiqué, le malade est passé en médecine en mars 1928.

Cet homme est d'apparence robuste, mais abattu, asthénique, présentant une température de 40° avec subictère des conjonctives et des téguments, urines foncées, rares, et fortement urobilinuriques. Depuis quelques jours, il toussait

et crachait, mais ce n'est que depuis la veille qu'il accuse un point de côté assez violent avec expectoration sanglante. A l'examen du poumon, on note l'existence d'un foyer pneumonique de la base gauche.

En quelques jours, tous ces signes disparaissent, et il ne reste rien de cet épisode pneumonique.

Dès son entrée dans le service, deux faits ont attiré l'attention : l'aspect du malade et l'état des plaies des membres inférieurs.

La taille du sujet est tout d'abord très notablement au-dessus de la moyenne : 1 m. 85, mais il existe, en outre, une disproportion manifeste entre le volume des extrémités et celui des autres parties du corps. La tête est sensiblement plus volumineuse que celle d'un sujet normal mais ce sont surtout les mains et les pieds avec des orteils et des doigts très gros et renflés aux extrémités qui frappent par leurs dimensions considérables. Les membres sont également de longueur anormale et hors de proportion avec la taille du sujet; les tibias sont augmentés d'épaisseur irréguliers et déformés avec une convexité antérieure assez nette. Le radius et le cubitus sont, bien qu'à un moindre degré, augmentés de dimensions.

L'aspect général est celui de l'acromégalie associée au gigantisme, bien que la face ne présente qu'à l'état d'ébauche les stigmates de l'acromégalie.

Le poids de 82 kilogrammes paraît surtout en rapport avec le développement du squelette, eu égard à la maigreur du sujet. Les organes génitaux sont normaux, mais la frigidity est complète depuis plusieurs mois.

Les plaies des membres inférieurs sont bien spéciales, elles siègent symétriquement sur la partie antéro-externe des tibias au niveau de l'extrémité inférieure du tiers moyen de la jambe; leurs dimensions sont considérables puisque la gauche, un peu plus étendue, mesure environ 20 centimètres de hauteur sur 8 à 10 centimètres de large. Leur couleur est rouge, sombre, elles ne sont pas bourgeonnantes, avec des bords violacés, atones. Leur indolence est abso-

lue, tant spontanément qu'objectivement : la piqûre n'est ressentie ni au niveau même de la plaie, ni dans la zone des téguments violocés, qui l'entourent sur 3 à 4 centimètres de largeur. Aucune trace de varices ne s'observe autour d'elles ni sur le reste du membre et jamais il n'y a eu de varices apparentes.

A l'examen, la plupart des appareils apparaissent normaux : cœur régulier et bien frappé sans bruits officiels, tension normale. Les poumons sont cliniquement indemnes, l'exploration du système nerveux ne fait apparaître aucun trouble de la réflectivité tendineuse et cutanée, aucun trouble oculaire, pas de céphalée. On note seulement quelques troubles digestifs, anorexie, soif assez vive, lenteur des digestions, le foie semble déborder légèrement les fausses côtes. Pas de météorisme, ni d'ascite, ni de circulation collatérale sur la paroi abdominale. Cependant l'examen décèle deux faits d'une importance capitale : une splénomégalie considérable et l'existence d'une polyurie très importante.

En effet, du côté gauche, où le malade avait accusé le point de côté initial, il persistait une douleur bas située ; à ce niveau dans la région sous-costale, la palpation provoquait de la douleur et de la défense musculaire. Lorsque les phénomènes inflammatoires du début se calmèrent, la palpation de l'hypochondre gauche permit de constater une énorme splénomégalie : la rate descend presque jusqu'à la crête iliaque, on la perçoit nettement aux abords de l'ombilic, elle paraît dure, mais régulière et l'on sent nettement les encoches de son bord antérieur. Elle n'est plus douloureuse à la palpation.

L'examen radiologique lui attribuera 20 centimètres de haut sur 10 centimètres de large.

Le deuxième fait intéressant est l'existence de polyurie qui apparaît aussitôt la défervescence de la pneumonie. Alors que le taux des urines pendant la période fébrile ne dépassait pas 1 litre par vingt-quatre heures, quelques jours après la chute de la fièvre, on voit la diurèse atteindre 3 litres à 3 litres 50. Il ne s'agit pas d'une simple crise urinaire,

car le malade affirme avoir eu depuis longtemps des urines abondantes et, d'autre part, cette polyurie persiste ; pendant plus d'un mois elle oscille autour de ces chiffres, puis après quelques jours d'une diminution passagère, la diurèse se fixe au même taux pendant plusieurs mois, elle atteint même 4 litres à 4 litres 500 pendant une quinzaine de jours. L'action des injections hypophysaires abaisse considérablement le volume des urines, mais, comme il est de règle, son action ne persiste pas après la suppression de la médication. L'application locale de poudre hypophysaire sur les plaies des jambes n'a aucune influence sur la polyurie.

On doit noter qu'après la splénectomie, le taux des urines se fixera à 2 litres 500 et ne dépassera plus ce chiffre pendant les deux mois qui suivent l'intervention.

Examen de laboratoire. — L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 4.100.000 ; globules blancs : 6.200 ; 68 p. 100 de polynucléaires, formule normale, sans éosinophiles, ni myélocytes.

Temps de saignement et de coagulation normaux. Résistance globulaire normale. Signe du lacet négatif.

Urée : 0 gr. 30 par litre. Glycémie normale.

Ponction de la rate, pas de renseignements.

Réaction de fixation des splénomégalias mycosiques pratiquée par M. P.-E. WEIL, négative.

Réaction de WASSERMANN : faiblement positive. Cette réaction a été pratiquée alors que le malade était encore subictérique. Ultérieurement, elle s'est toujours montrée négative avant comme après divers traitements antisiphilitiques qui ont été institués.

Examen radiologique. — Les *main*s sont remarquables par leurs dimensions énormes, mais il n'existe pas d'anomalie osseuse, sauf une légère incurvation asymétrique du cinquième métacarpien droit,

La même hypertrophie osseuse s'observe aux *pieds* , mais on constate une tendance à la production d'ostéophytes avec un ostéophyte volumineux sur le 2^e métatarsien droit.

Les deux os de la *jambe* , tibia et péroné, présentent un élargissement notable avec des déformations, des irrégularités de contour et un processus de périostite avec épaississement important et inégal, mais diffus. L'aspect au premier abord est celui d'une dystrophie osseuse, mais sans qu'il soit possible d'affirmer (la déformation en lame de sabre fait notamment défaut) son origine syphilitique.

Le *crâne* ne présente pas d'anomalies de la voûte ni de la selle turcique, ni d'autres malformations du type acromégalique.

L'interrogatoire du malade ne fournit aucun renseignement sur l'origine des accidents. Aucune anomalie de cet ordre ne peut être relevée, dans ses antécédents familiaux, son passé pathologique est banal, les anomalies squelettiques se sont installées insidieusement sans attirer son attention, il résulte des renseignements qu'il peut fournir qu'il s'est produit peu à peu une impotence fonctionnelle, qui a réduit progressivement son activité et qu'il attribuait aux altérations des membres inférieurs, dont le début remonte à une huitaine d'années. A cette époque, elles ont cédé à un repos de quelques semaines. Après plusieurs alternatives de rechute et de guérison, les ulcérations étaient devenues depuis plusieurs mois irréductibles lorsque le malade était entré dans un service de chirurgie pour se faire traiter.

Sur le premier résultat de la réaction de WASSERMANN et surtout sur les déformations des tibias et sur les caractères radiologiques, divers traitements spécifiques ont été institués successivement après échec de chacun d'eux.

Tout d'abord, le malade reçoit une série d'injections intraveineuses de novarsénobenzol de 0 gr. 30 à 1 gr. 05. Au début, il semble y avoir une légère amélioration des ulcérations qui ne s'accroît pas. Au surplus, elle est survenue alors que l'on pratiquait en même temps un traitement local. Pendant toute la durée de cette série, les plaies ne se modi-

fient plus, la polyurie n'est en rien influencée, plusieurs poussées douloureuses se produisent au niveau de la rate qui semble même augmenter de volume.

On essaie ensuite un traitement par le Lugol intraveineux (10 injections), sans aucun résultat, puis on poursuit sans plus de succès avec de l'iode à haute dose, par voie buccale.

Entre temps, le malade présente brusquement et sans cause apparente une abondante hématurie avec fièvre à 40° qui se calme en quelques jours. Un examen cytoscopique est alors pratiqué par le Docteur MOURER, qui constate que le méat urétral droit est à peine développé et rend le cathétérisme impraticable, la sonde butant à quelques centimètres du méat contre un obstacle impossible à franchir. Même résultat après traitement par la belladone. Le Docteur MOURER conclut à une atrésie de l'urètre probablement congénitale.

On reprend alors le traitement par le Quinby sans aucun résultat appréciable. Entre temps, les traitements locaux les plus variés ont été mis en œuvre y compris la poudre d'hypophyse et d'insuline sans aucun succès ; les injections d'insuline à petites doses n'apportent aucune modification à l'état local.

Au mois de juin, un nouvel accident aigu se produit, caractérisé par une poussée douloureuse splénique avec fièvre passagère à 39° et frissons. Au niveau de l'ulcération de la jambe gauche se développe un placard érythémateux indolore qui remonte vers la cuisse et s'étend en bas vers le dos du pied, il disparaît en quelques jours.

On essaie alors le traitement radiothérapique de la splénomégalie qui ne provoque aucune modification.

Depuis le début de cet épisode infectieux, l'état général décline avec rapidité, l'amaigrissement et l'asthénie s'accroissent, le malade se sent toujours las, tous les efforts lui sont pénibles, il s'alimente à peine, se plaint de céphalées. La rate est, à plusieurs reprises, le siège de poussées douloureuses, toutefois il ne se produit pas de modifications de la formule hématologique.

La situation prenant un caractère de gravité imminente, on se décide à tenter une intervention chirurgicale. La splénomégalie est pratiquée par le Docteur GRÉGOIRE.

L'intervention est faite sans aucune difficulté ; la tumeur splénique est énorme, ainsi que la veine splénique comparable à celles du pouce ; il n'y a pas d'adhérences.

Au cours de l'intervention, on vérifie l'état du foie qui semble plutôt diminué de volume, mais il est le siège d'un processus de cirrhose particulièrement intense et sa surface est couverte de granulations innombrables, de dimensions variables, mais très fortement saillantes et encerclées d'anneaux fibreux.

Par contre, la rate, malgré ses énormes dimensions et son poids de 3 kg. 100, a conservé les caractères macroscopiques d'un organe normal. Il n'y a pas de péricapsulite, la capsule n'est pas épaissie et la tranche de section a également son aspect habituel. Il est remarquable que l'examen histologique ne fournit pas plus de renseignements et ne révèle rien autre qu'une simple hyperplasie.

Les suites opératoires sont des plus simples, sans aucun incident. L'état général semble même favorablement influencé, le poids augmente, l'asthénie est moins grande. De même la polyurie semble améliorée, la diurèse restant toutefois exagérée à 2 litres 1/2 environ sans subir de variations ultérieures.

On ne note d'ailleurs aucune modification des ulcérations des jambes et le résultat obtenu est peu durable, l'asthénie et l'anorexie reparaissent, le malade recommence à maigrir.

Un essai de traitement par le curalvès est encore une fois tenté sans plus de succès. Le caractère du sujet qui avait semblé se modifier progressivement, devient de plus en plus difficile ; il est emporté, querelleur, grossier, violent et, à la suite de discussions avec ses voisins de salle et avec le personnel hospitalier, il quitte le service au mois d'octobre 1928, avec un état général de plus en plus mauvais, du subictère avec petites poussées fébriles, une asthénie extrême. Il aurait succombé quelques semaines après sa sortie de l'hôpital.

OBSERVATION VI et VII

par MM. LABBÉ, BOULIN, AZERARD et UHRY.

M. Que..., quarante ans, marin.

Antécédents personnels. — Rien de bien important à signaler, pas de grandes infections ; rares excès alcooliques ; à l'âge de trente ans, séjour dans un sanatorium des environs de Toulon, pour un épisode d'asthénie, sur lequel il ne donne que des renseignements assez vagues ; à trente-cinq ans, fracture à la clavicule.

Histoire de la maladie. — Début à l'âge de trente-huit ans par de l'asthénie, de l'amaigrissement, de l'impuissance génitale avec atrophie testiculaire, de la pigmentation, de la chute des poils.

En août 1930, apparition de la polydipsie.

En novembre 1930, découverte de la glycosurie qui atteignit 66 grammes par litre.

Entre dans notre service le 27 février 1931.

EXAMEN DU MALADE A L'ENTRÉE.

1° Aspect général :

Etat de maigreur évidente ; le malade pèse 42 kilogrammes pour une taille de 1 m. 61 ; dans les trois derniers mois seulement, l'amaigrissement s'est élevé à 10 kilogrammes.

Pigmentation grise, ardoisée, étendue à l'ensemble des téguments, mais respectant les muqueuses. Etat de sécheresse, très net, des téguments qui sont couverts de squames purpuracées. Disparition quasi complète des poils pubiens et axillaires ; raréfaction de la barbe, des moustaches, des cheveux qui sont grêles, mais non décolorés ; sourcils normaux.

Testicules petits, mous ; fonctions génitales abolies.

2° Examen des différents viscères :

Foie volumineux ; le bord inférieur atteint l'ombilic ; consistance très dure, cirrhotique ; surface régulière ; pas d'ascite ; pas de circulation collatérale, ni d'hémorroïdes.

Rate : ni palpable, ni percevable.

Cœur : rien à signaler ; tension artérielle 11-7 (Vaquez).

Vaisseaux : index oscillométrique aux cous-de-pied : à droite, 1/2 ; à gauche, 1/2.

Poumons : rien à signaler.

Système nerveux : réflexes rotuliens et achilléens abolis.

Tube digestif : rien à signaler.

3° Examen des urines :

Volume.	2 lit. 750
Glycosurie.	216 grammes par 24 heures.
Réaction de Legal.	+++
— de Gehhardt.	+++
Corps acétoniques totaux. . .	12 gr. 88
Urée.	18 gr. 70
Ammoniaque.	3 gr. 21
Acides aminés.	0 gr. 39
Azote total.	15 gr. 40
Az U	
—	57 p. 100
Az T	
Az ammoniacal	
—	17 p. 100
Az T	
Az aminé	
—	1,70 p. 100
Az T	
Urobiline.	+
Sels biliaires.	0
Pigments biliaires.	0

1° *Examen du sang :*

Urée.	0 gr. 30 p. 1.000
Az total.	0 gr. 33 —
Az résiduel.	0 gr. 23 —
Az U	
—————	28,1 p. 100
Az T	

5° *Examen des selles :*

Mucine et albumine acéto-soluble abondantes. Fibres musculaires abondantes et mal attaquées. Amidon amorphe, cru, cellulose digestible et non digestible en abondance.

Présence de cristaux d'acides gras et de savons ; pas de graisses neutres.

6° *Métabolisme basal :* +32 p. 100.

7° *Epreuve de l'hypoglycémie insulinique :*

Glycémie à jeun : 2 gr. 82. Glycémie deux heures après l'injection intraveineuse de 12 unités d'insuline : 1 gr. 43.

8° *Epreuve thérapeutique.* — Soumis à un régime apportant 149 grammes d'hydrate de carbone et à 30 unités d'insuline injectées quotidiennement, le malade n'a plus, le 13 mars, ni sucre, ni diacéturie.

L'insuline étant supprimée le 16 mars, la glycosurie reparait et s'élève à 137 grammes.

En résumé, il s'agit d'un malade chez qui s'associent :

1° Une cirrhose pigmentaire banale, sans étiologie bien apparente, et sans grand signe d'insuffisance hépatique ; en dehors, en effet, de l'urobilinurie, on ne peut attacher cette signification ni à l'ammoniurie, ni à l'abaissement des rapports azométrique et azoturique qui relèvent de l'acidose.

2° Un diabète avec acidose et dénutrition banal ; malgré la coexistence d'une cirrhose, il n'a fait preuve d'aucune insulino-résistance, comme le montrent l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique et les résultats thérapeutiques.

Les défauts de digestion constatés à l'examen des selles relèvent non d'une insuffisance de la sécrétion externe du pancréas, mais d'une irritation ancienne du côlon.

3° De l'atrophie testiculaire avec impuissance génitale;

4° De la chute des poils;

5° De la sécheresse de la peau.

L'association de ces divers syndromes ne constitue pas une coïncidence fortuite, car nous l'avons déjà observée chez un autre malade dont voici l'observation :

OBSERVATION

Foul..., soixante-et-un ans, taille 1 m. 61. Poids : 54 kg. 7.

Antécédents personnels. — Ethylisme. Chute des poils survenue en 1912, à la suite d'un traumatisme du crâne.

Histoire de la maladie. — En janvier 1927, survenue d'un amaigrissement progressif qui fait tomber le poids de 70 kg. à 54,7 kilogr. en onze mois.

En août 1927, la polydipsie fait découvrir la glycosurie qui atteint 50 grammes par vingt-quatre heures.

Entre à l'hôpital le 14 novembre 1927.

EXAMEN DU MALADE A L'ENTRÉE.

1° *Aspect général* : malade amaigri, pâle, vieillot. Disparition du système pileux en totalité. Téguments secs, cirieux, mais non pigmentés. Testicules mous et atrophiés ; diminution des fonctions génitales.

2° *Examen des différents organes* :

Foie : volumineux, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Rate : non augmentée de volume. *Cœur* : normal, tension artérielle : 12-7 (Vaquez). *Vaisseaux* : indice oscillométrique nul aux deux cous-de-pied. *Poumons* : Rien à signaler.

Système nerveux : Tous réflexes normaux.

3° *Examen des urines* (13 décembre 1927).

Volume. 2.000 c.c.

Glycosurie. 15 gr. 70

Réaction de Legal.....	0
Réaction de Gehrhardt	0
Urée.....	18 gr. 89
Az uréique.....	8 gr. 83
Az U	
—	77 p. 100
Az T	
Ammoniaque.....	0 gr. 44
Acides aminés.....	0 gr. 16
Az ammoniacal	
—	3,1 p. 100
Az T	
Az aminé	
—	1,1 p. 100
Az T	
Coeff. de Arthus-Maillard...	3,9 p. 100
4° <i>Examen du sang :</i>	
Urée.....	0 gr. 53 p. 1.000
Az U.....	0 gr. 24 —
Az T.....	1 gr. 2 —
Az U	
—	21,4 p. 100
Az T	
Az R.....	0 gr. 88 p. 1.000

5° *Examen des selles :* fibres musculaires assez bien digérées. Amidon cru et amorphe, cellulose digestible, pas de graisses neutres. Cristaux d'acide gras et de savon. Trace d'albumine vraie. Présence de mucine.

6° *Métabolisme basal :*

22 décembre 1927.....	+ 22 p. 100
27 décembre 1927.....	+ 25 —
16 mai 1928.....	+ 9 —

7° *Epreuve de l'hypoglycémie insuliniennne* (pratiquée par M. ESCALIER), 16 mai 1930.

Glycémie à jeun : 3 gr. 85. Glycémie deux heures après une injection intraveineuse de 12 unités d'insuline : 2 gr. 09.

Evolution et thérapeutique. — Nous ne signalerons que les principaux incidents.

En janvier 1928 : le malade est équilibré sans glycosurie ni diacéturie avec un régime apportant 86 grammes d'hydrate de carbone et avec 20 unités d'insuline.

En février 1929, un abcès de la fesse détermine une forte poussée d'acidose ; il est nécessaire d'injecter au malade jusqu'à 120 unités d'insuline dans les vingt-quatre heures ; il tombe dans le coma hypoglycémique (glycémie 0 gr. 54), mais en est tiré par l'injection intraveineuse du sérum glycosé.

En mars 1930, nouveau coma hypoglycémique dû à l'injection dans les vingt-quatre heures de 60 unités d'insuline.

En février 1931, apparition des signes d'une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Mort le 1^{er} mars 1931. L'autopsie n'a pu être faite.

CONCLUSIONS

1° Il existe un nouveau type de syndrome pluriglandulaire qu'on peut appeler le syndrome pluriglandulaire à participation hépatique et qui est caractérisé par des troubles simultanés de fonctionnement de plusieurs glandes à sécrétion interne (thyroïde, hypophyse, ovaires ou testicules auxquels se surajoute l'insuffisance de la glande hépatique.

2° Dans ce syndrome l'atteinte pluriglandulaire se manifeste tantôt par des signes en rapport avec la perturbation de chaque glande tantôt réalise un tableau clinique complexe dans lequel il est difficile de classer les symptômes qui reviennent à chacune des séries glandulaires ; l'atteinte hépatique s'exprime suivant le cas, soit par des manifestations ictériques, soit par des manifestations cirrhotiques.

3° La cause qui engendre les lésions simultanées de toutes ces glandes à sécrétion interne doit être recherchée dans une agression pathologique quelconque dont la plus fréquente est la syphilis aussi bien héréditaire qu'acquise.

4° Dans certains cas de syndrome clinique connu sous

le nom de nanisme biliaire, le trouble de développement ne doit pas être mis sur le compte exclusif de mauvais fonctionnement hépatique et le rôle qu'y jouent les autres glandes à sécrétion interne doit être recherché.

Vu : *Le Doyen,*

BALTHAZARD.

Vu : *Le Professeur,*

Maurice VILLARET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

PORAK. — *Les syndromes endocriniens.*

GLEYS. — *Quatre leçons sur la sécrétion interne.*

LUCIEN, PARISOT et G. RICHARD. — *Traité d'endocrinologie.*

SCHOAER. — *Glandes à sécrétion interne.*

ROGER. — *Physiologie.*

— *Physiologie normale et pathologique du foie.*

SOURDEL. — *Contribution à l'étude anatomo-clinique des syndromes pluriglandulaire.* (Thèse de Paris, 1912).

RAMOND et FRANÇOIS. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 16 mars 1917.

ETIENNE et RICHARD. — *Maladie de Basedow et Addisonisme.* *Revue Française d'Endocrinologie*, février 1926.

SHEUFFERD et GIROD. — *Maladie de Basedow et Addisonisme.* *Revue Française d'Endocrinologie*, juin 1925.

ROL. — *Syndromes polyglandulaires.* Thèse de Paris, 1911.

- GOUGEROT. — *Syndromes pluriglandulaires*. Paris Médical, 24 juin 1911.
- CLAUDE et GOUGEROT. — *Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glandes à sécrétion interne*. Bulletin de la Société de Biologie, 28 décembre 1907.
- DICORATO. — *Un cas de syndrome pluriglandulaire*. Thèse de Paris, 1911.
- COLLARD-HUARD. — *Insuffisance thyroïdienne en rapport avec l'insuffisance ovarienne*. Thèse de Paris, 1911.
- MORLAS. — *Infantilisme et capsules surrénales*. Thèse de Paris, 1903.
- DESEGLISE. — Thèse de Paris, 1907.
- ROUSSELOT. — *Relation de la thyroïde et de l'hypophyse*. Thèse de Paris, 1909-1910.
- RENON, DELILLE (A.), MAUNIER-VINARD (R.). — *Syndrome pluriglandulaire par hyperactivité hypophysaire et insuffisance thyro-ovarienne*. Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 4 décembre 1908 et 5 février 1909.
- THAON. — Thèse de Paris, 1907.
- VILLARET, FAURE-BEAULIEU, SOURDEL. — *Syndrome pluriglandulaire*. Presse Médicale, 24 août 1911.
- ETIENNE. — *Syndrome pluriglandulaire*. Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux, 24 juin 1910.
- COUINAUD et CLAGNE. — *Contribution à l'étude de la fonction hépatique au cours de la grossesse*. Gynécologie et Obstétrique, 1923.
- LEREBOULET. — *Les cirrhoses biliaires*. Thèse de Paris, 1902.

GILBERT et FOURNIER. — *Observation de nanisme biliaire.*

Revue des maladies de l'enfance, 1895.

LEREBOULET. — *Un cas de cirrhose biliaire anictérique.*

Société de pédiatrie, avril 1901.

PAISSEAU et OUMANSKY. — *Syndrome hypophysaire avec la cirrhose du foie et splénomégalie.* Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 14 février 1930.

VILLARET, BITH et BERNAL. — *Un nouveau type de syndrome pluriglandulaire à participation hépatique.* Revue des Maladies du Foie, 1931, n° 1, janvier-février.

VILLARET, BITH et GUILLIN. — *Syndrome pluriglandulaire acquis à participation hépatique.* Revue des Maladies du Foie, 1931, mars-avril, n° 2.

LABBÉ, BOULIN, AZERAD et UHRY. — *Diabète bronzé avec infantilisme tardif. Syndrome hépatopancréatogénital.* Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 27 mars 1931.

IMPRIMERIE A. OLIVIER (M. CARON, DIRECTEUR)

34, RUE DEMOLOMBE, CAEN. — 6462
